



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**AS ALTERAÇÕES DO ESMALTE EM DOENTES CELÍACOS**

Trabalho submetido por  
**Ana Luísa Abranches Guerreiro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Junho de 2018**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**AS ALTERAÇÕES DO ESMALTE EM DOENTES CELÍACOS**

Trabalho submetido por  
**Ana Luísa Abranches Guerreiro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Professor Doutor Jorge Celso Dias Correia da Fonseca**

**Junho de 2018**



## Agradecimentos

Ao Professor Jorge Fonseca, o meu orientador, que sempre me acompanhou durante este período, e cujo apoio foi essencial à realização desta dissertação, devo um grande e profundo agradecimento pela sua entrega, amabilidade e disponibilidade.

Agradeço também à Professora Alzira Cavacas pela ajuda preciosa que me facultou e pela dedicação a este projeto.

Quero agradecer aos meus pais e à minha irmã pelo apoio incondicional e pela grande motivação e incentivo que sempre me deram.

Aos meus colegas e amigos que me acompanham desde o início do curso, em especial à Rita Góis, à Carolina Cardote e à minha parceira de *box*, Alexandra Palmeiro, que sempre me motivaram e apoiaram nos momentos menos felizes, agradeço profundamente.



## **Resumo**

A doença celíaca é uma doença crônica autoimune e constitui um dos tipos de intolerância alimentar mais prevalentes no mundo. A sua sintomatologia é muito variada, sendo inexistente em alguns casos, e nem sempre se restringe às manifestações gastrointestinais, o que torna o seu diagnóstico mais complicado. As manifestações orais são um dos sinais extraintestinais da doença celíaca, principalmente as alterações no esmalte dentário. A hipoplasia e a hipomineralização do esmalte têm sido muito associadas a esta doença, podendo constituir, por vezes, as suas únicas manifestações clínicas. Deste modo, os defeitos do esmalte podem servir de ferramenta de auxílio para diagnosticar a doença celíaca, especialmente as formas clinicamente menos evidentes desta doença. Muitas teorias têm sido propostas para explicar a etiologia destes defeitos, que ainda não se encontra totalmente esclarecida.

**Palavras-chave:** doença celíaca, defeitos no esmalte dentário, hipomineralização do esmalte, hipoplasia do esmalte.





## **Abstract**

Celiac disease is a chronic autoimmune disease and one of the most prevalent types of food intolerance in the world. It has a wide range of variety of signs and symptoms, which in some cases are not present, and it isn't always characterized by gastrointestinal manifestations, making it difficult to diagnose. The oral manifestations are one of the extraintestinal signs of celiac disease, mostly the dental enamel alterations. Enamel hypoplasia and enamel hypomineralization have been strongly associated to this disease and can be, some times, its only clinical manifestations. Therefore, the dental enamel defects may be a tool to diagnose celiac disease, especially the less evident forms of the disease. There are many theories to explain the etiology of these defects, which still remains unclear.

**Key words:** Celiac disease, dental enamel defects, enamel hypoplasia, enamel mineralization.



# Índice

Índice de figuras .....	7
Índice de tabelas .....	9
Lista de siglas e abreviaturas .....	11
I - Introdução .....	13
1. A doença celíaca .....	13
2. Prevalência .....	14
3. Etiologia .....	14
4. Fisiopatologia .....	16
5. Aspetos clínicos .....	17
6. Diagnóstico Serológico .....	18
7. Endoscopia .....	19
8. Biópsia Duodenal Distal e Exames Histológicos .....	19
9. Forma Clássica .....	22
10. Forma Não-clássica .....	23
11. Formas Sintomática e Assintomática .....	25
12. Forma Subclínica .....	25
13. Forma Refratária .....	25
14. Forma Potencial .....	25
15. Complicações .....	26
16. Tratamento .....	27
II – Desenvolvimento .....	29
1. A amelogénese .....	29
1.1. Fase de secreção .....	31

1.2. Fase de maturação .....	32
2. Os defeitos no esmalte .....	33
2.1. A origem genética dos DED.....	35
2.2. Os tipos de defeitos no esmalte .....	36
3. Os defeitos no esmalte dentário e a doença celíaca .....	38
3.1. A prevalência dos DED nos doentes celíacos .....	40
3.2. Características dos DED .....	42
3.3. Classificação dos DED.....	43
3.4. Etiologia dos DED .....	46
3.4.1. A hipocalcémia como causa dos DED.....	46
3.4.2. A causa genética dos DED.....	49
3.4.3. Outras causas dos DED .....	51
3.5. A importância dos DED no diagnóstico da doença celíaca .....	52
III – Conclusão .....	57
Referências Bibliográficas.....	59

## Índice de figuras

Figura 1 - Sintomas da doença celíaca e possíveis causas. ....	2
Figura 2 - (Esquerda) Biópsia da porção duodenal distal de um doente celíaco: de notar a hiperplasia das criptas (CH) e o número elevado de linfócitos intraepiteliais (IEL). (Direita) Biópsia do intestino de um doente saudável.....	2
Figura 3 - Imagens de microscópio eletrónico de varrimento do esmalte de um rato. (A) cristais de hidroxiapatite a formar prismas de esmalte. (B) microestrutura do esmalte de um incisivo de rato em corte transversal. (C) diferença na organização dos prismas de esmalte com a perda dos processos de Tomes (topo da figura). (D) microestrutura do esmalte de um molar de rato: o epitélio interno de esmalte apresenta intersecção de ameloblastos em diferentes planos e no epitélio externo (topo da figura) os ameloblastos distribuem-se em planos retos. (E) intersecção dos prismas de esmalte no epitélio de esmalte interno.....	2
Figura 4 - Hipomineralização do tipo MIH no mesmo indivíduo. (A) 1º molar permanente com coloração castanha amarelada maioritariamente na face oclusal sem perda de esmalte. (B) 1º molar permanente com perda de esmalte acentuada. (C) incisivos centrais afetados e lateral normal. ....	2
Figura 5 - DED específicos de grau II nos dentes 12, 13, 22, 23, 32 e 41. ....	2
Figura 6 - DED inespecífico no terço incisal do incisivo central superior esquerdo.. ....	2
Figura 7 - Os defeitos do esmalte dentário, segundo a classificação de Aine: grau I (a), grau II (b), grau III (c) e grau IV (d). ....	2
Figura 8 - Descoloração dentária extrínseca peculiar ao longo do terço cervical dos dentes.....	2



## **Índice de tabelas**

Tabela I - Classificação de Marsh modificada. .... 2

Tabela II - Defeitos de esmalte em doentes celíacos – classificação de Aine..... 2





## Lista de siglas e abreviaturas

AMBN – Ameloblastina (gene)

AMELX – Amelogenina ligada ao cromossoma X (gene)

Amtn – Amelotina (gene)

COL17A1 – Cadeia  $\alpha 1$  do colagénio tipo XVII (gene)

CRAC – Canais de cálcio ativados pela libertação de cálcio

DED – Defeito(s) no esmalte dentário

DGP ou AGA – Anticorpos anti-gliadina desaminada

EMA – Anticorpos anti-endomísio

ENAM – Enamelina (gene)

ESPGHAN – European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

FAM83H – *family with sequence similarity 83 member H* (gene)

HLA – Antígeno leucocitário humano

IgA – Imunoglobulinas A

IgE – Imunoglobulinas E

IgG – Imunoglobulinas G

ITGB4 – Integrina  $\beta 4$  (gene)

KLK4 – Calicreína 4 (gene)

LAMB3 – Laminina  $\beta 3$  (gene)

MIH – *molar incisor hypomineralization*

MMP-20 – Metalopeptidase da matriz 20

NASPGHAN – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

ORAI1 – *ORAI calcium release-activated calcium modulator 1* (proteína)

p63 – proteína tumoral p63 (gene)

STIM1 – *stromal interaction molecule 1* (proteína)

TGA ou TTG – Anticorpos anti-transglutaminase

tTG – Transglutaminase tecidual

WDR72 – *WD repeat domain 72* (gene)

## **I - Introdução**

### **1. A doença celíaca**

A doença celíaca é uma enteropatia crónica autoimune desencadeada pela ingestão de glúten por indivíduos geneticamente predispostos (Ludvigsson et al., 2013), que não toleram os seus subcomponentes gliadina e glutenina, nem as proteínas relacionadas presentes no centeio e na cevada (Sollid et al., 2001). A doença celíaca constitui uma das principais causas de má absorção crónica na população infantil (Souto-Souza et al., 2018). Cerca de 1% da população mundial sofre desta doença; a variabilidade da sua prevalência entre os diferentes países pode ser real ou pode dever-se à utilização de diferentes meios de diagnóstico ou ao tamanho da amostra (Parzanese et al., 2017). Nos adultos, a doença celíaca é diagnosticada por volta dos 45 anos (Nunes et al., 2017) e afeta mais mulheres do que homens, numa proporção de 7:1 (Jajam, Bozzolo, & Niklander, 2017). A população não diagnosticada fica submetida a um maior risco de complicações a longo prazo, como a anemia, a infertilidade, a osteoporose e o linfoma intestinal (Sollid et al., 2001; Lionetti & Catassi, 2011).

Apesar de poder ser completamente assintomática, a doença celíaca está associada a uma grande variedade de sinais e sintomas, que vão desde diarreia crónica, perda de peso, dor e distensão abdominal – que representam a forma “clássica” – até fadiga, anemia ferropénica, dermatite herpetiforme, baixa estatura e manifestações orais – características da forma “atípica” (De Queiroz et al., 2017). Ludvigsson et al. (2013) atribuem 7 formas distintas à doença celíaca: a clássica, a não-clássica, a sintomática, a assintomática, a subclínica, a refratária e a potencial (Ludvigsson et al., 2013). As manifestações clínicas da doença celíaca variam, dependendo da forma da patologia (Erriu et al., 2013), e o desafio de detetar estas formas clínicas acaba por dificultar o diagnóstico precoce (Admou et al., 2012). A doença celíaca é também caracterizada por um grau variável de atrofia nas vilosidades intestinais, hiperplasia das criptas glandulares e níveis aumentados de linfócitos intraepiteliais (Majorana et al., 2010).

Apesar das alternativas terapêuticas em desenvolvimento, a adesão a uma dieta isenta de glúten é considerada a única eficaz e segura para o tratamento da doença celíaca (Admou et al., 2012), melhorando o seu prognóstico (Nieri, Tofani, Defraia,

Giuntini, & Franchi, 2017). Devido à grande variedade de sinais e sintomas, uma grande percentagem dos doentes celíacos é mal diagnosticada com síndrome do cólon irritável (Van Gils, Brand, de Boer, Mulder, & Bouma, 2017). O diagnóstico da doença celíaca deve ser, por isso, clínico, imunológico e histológico (Dias, 2017).

## 2. Prevalência

A prevalência da doença celíaca encontra-se entre os 0,75%, nos indivíduos que não se encontram em risco, e os 4,5%, nos indivíduos de alto risco para a mesma (Parzanese et al., 2017). A doença celíaca é mais prevalente no continente europeu, na América do norte, na América do sul, no sul de África e no sul da Ásia (Gujral, Freeman, & Thomson, 2012; Jajam et al., 2017). Em certas zonas menos desenvolvidas, como o norte de África, a Índia e o médio oriente, verifica-se, também, uma prevalência elevada, que ultrapassa a de alguns países europeus, sendo a Argélia a detentora da maior taxa de incidência da doença celíaca, que corresponde aproximadamente a 6% (Parzanese et al., 2017). Observa-se, assim, uma distribuição geográfica irregular que tem sido associada a fatores genéticos e alimentares (Erriu et al., 2013). Embora a doença celíaca seja diagnosticada em todas as idades, há uma particular incidência na infância (Sollid et al., 2001). O risco para a doença celíaca aumenta 10 a 20% em indivíduos com parentes próximos afetados por esta doença (Nelsen, 2002). A síndrome de Down, a síndrome de Williams e certas doenças autoimunes como a diabetes tipo 1, a tiroidite de Hashimoto, o défice de IgA e a dermatite herpetiforme elevam, também, o risco para a doença celíaca (Van Gils et al., 2017).

## 3. Etiologia

A doença celíaca resulta da interação entre fatores genéticos e fatores ambientais (Sollid et al., 2001). O glúten é um fator ambiental que desencadeia a reação imunológica característica desta doença, sendo a sua suspensão ou reintrodução na alimentação usada para ajudar a estabelecer o diagnóstico (Sollid et al., 2001).

Cerca de 97% dos doentes celíacos possuem marcadores genéticos na região 6p21 do cromossoma 6 que contêm o antígeno leucocitário humano classe II (HLA classe II) (Admou et al., 2012). A doença celíaca está associada principalmente aos genes HLA-DQ2, HLA-DQ8 (Green & Jabri, 2003) e HLA-B8 (Majorana et al., 2010). Os genótipos HLA-DQ2 e DQ8 são considerados fatores predisponentes importantes e necessários (Rivera, Assiri, & Guandalini, 2013). A maioria dos doentes celíacos é portadora do haplótipo DR3-DQ2 ou dos haplótipos DR5-DQ7/DR7-DQ2; estes haplótipos são gerados através da recombinação genética (Sollid et al., 2001). Os indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1, doença autoimune da tireóide, síndrome de Sjögren, cirrose biliar primária, doença de Addison, lúpus sistêmico eritematoso, déficit de IgA e alopecia areata podem também possuir genótipos semelhantes, estando, por isso, em risco de desenvolver doença celíaca (Nelsen, 2002). Apesar de os genes HLA terem um efeito *major* no desenvolvimento da doença celíaca, contribuem em menos de metade para a sua suscetibilidade genética, existindo também outros genes que lhe estão associados, como o gene CTLA4, localizado no cromossoma 2q33 (Sollid et al., 2001), e, ainda, os genes IL-2, IL-21, KIAA1109 e o c-REL, localizados no cromossoma 4q27 (Admou et al., 2012). Estes fatores de risco genéticos, apesar de serem necessários, não são suficientes, uma vez que cerca de 40% dos caucasianos possuem os genótipos HLA-DQ2 e DQ8 (Van Gils et al., 2017). No entanto, a determinação do genótipo HLA-DQ pode ajudar no diagnóstico da doença celíaca (Van Gils et al., 2017).

As infeções representam outro fator ambiental para a compreensão da patogénese da doença celíaca: a presença de *Campylobacter jejuni* e *Giardia lamblia* e de diferentes vírus, como o Adenovirus tipo 12, o vírus da hepatite C, *Rotavirus* e *Enterovirus*, tem sido descrita como uma possível causa do desenvolvimento da doença após a introdução do glúten na alimentação (Gujral et al., 2012). Os agentes infecciosos podem alterar a resposta imunitária dos linfócitos Th1, levando à perda de tolerância ao glúten (Dias, 2017).

Para além das infeções, consideram-se também como fatores-chave múltiplos fatores ambientais, nomeadamente a microbiota, a quantidade e o *timing* da exposição inicial ao glúten, e os padrões de alimentação (Rivera et al., 2013). No entanto, ainda não se sabe exatamente o que desencadeia a doença celíaca e como pode ser prevenida em doentes de risco (Dias, 2017). É muito possível que, no período de introdução do glúten na alimentação da criança, o leite materno tenha um efeito protetor e que a idade

de introdução do glúten na alimentação não previna o desenvolvimento da doença celíaca (Dias, 2017).

#### 4. Fisiopatologia

A doença celíaca é uma das patologias genéticas mais prevalentes; os fatores genéticos, ambientais e imunológicos podem ter um papel importante na sua patogénese (Majorana et al., 2010). A reação imunitária ao glúten típica desta doença envolve células plasmáticas que produzem IgA e IgG, havendo pouco ou nenhum envolvimento de IgE (Nelsen, 2002). O mecanismo da resposta imunitária intestinal envolve uma reação das células T *helper* 1 (Dias, 2017) na lâmina própria e no epitélio intestinal (Green & Jabri, 2003).

As proteínas do glúten apresentam uma certa resistência à ação enzimática das proteases do estômago (Van Gils et al., 2017). Por isso, mesmo na ausência de doença celíaca, o glúten atravessa a submucosa do intestino delgado na sua forma intacta, uma vez que é pouco digerido (Ludvigsson et al., 2013). Ao chegar à lâmina própria, um componente do glúten denominado  $\alpha$ -gliadina e os péptidos a ele associados ligam-se a uma enzima intracelular, a transglutaminase tecidular (tTG) (Nelsen, 2002). Esta enzima induz a transformação da glutamina, de carga positiva e presente na  $\alpha$ -gliadina, em ácido glutâmico, de carga negativa, através de uma reação química denominada desaminação, aumentando a afinidade dos péptidos do glúten pelos recetores das células apresentadoras de antígenos (Green & Jabri, 2003; Jajam et al., 2017). Os resíduos de ácido glutâmico ligam-se, posteriormente, às proteínas HLA classe II DQ2.5 (mais frequentemente) ou às HLA-DQ2.2 ou DQ8, que têm todas carga positiva; consequentemente, as células T CD4<sup>+</sup> intestinais, ao reconhecerem estes péptidos desaminados, produzem o interferão  $\gamma$ , que induz a inflamação, e estimulam a produção de anticorpos contra a transglutaminase e a gliadina desaminada (Green & Jabri, 2003; Van Gils et al., 2017). São também libertadas citocinas e metaloproteinases da matriz, que provocam dano e inflamação no tecido intestinal (Jajam et al., 2017). A reação inflamatória subsequente leva ao influxo de linfócitos no epitélio intestinal, responsável pelas vilosidades intestinais aplanadas características da doença celíaca e pela redução da capacidade de absorção da superfície do duodeno (Van Gils et al., 2017). Consequen-

temente, ocorre malabsorção de micro (ex: vitaminas e minerais) e macronutrientes (ex: proteínas, hidratos de carbono e lípidos), que ficam em déficit (Nelsen, 2002).

A porção do intestino delgado mais envolvida na fisiopatologia da doença celíaca é a porção proximal (duodeno), podendo haver diferenças na forma silenciosa da doença celíaca e nos doentes com dermatite herpetiforme (Nelsen, 2002). É possível que os complexos entre o glúten e a tTG permitam às células T ajudar as células B específicas para a tTG, através de um mecanismo intramolecular, explicando, assim, a ocorrência de auto-anticorpos para a transglutaminase dependente do glúten na doença celíaca (Sollid et al., 2001).

## 5. Aspetos clínicos

Apesar de, na maioria dos casos, o diagnóstico da doença celíaca ser direto, em alguns casos pode ser muito desafiante, devido à grande variedade de sinais e sintomas que, como já foi referido, podem não ser apenas gastrointestinais, realçando, assim, a natureza sistémica desta patologia (Van Gils et al., 2017). Nos anos 60, a doença celíaca foi associada a numerosas doenças neurológicas, nomeadamente a epilepsia, as calcificações cerebrais e a neuropatia periférica (Ciclitira, 2001). A dermatite herpetiforme afeta menos de 10% dos doentes celíacos adultos, ocorrendo principalmente no couro cabeludo, nos joelhos e nos cotovelos (Green & Jabri, 2003), e pode estar associada ao déficit de vitamina A, B ou de zinco (Nunes et al., 2017). A deposição granular de IgA na imunofluorescência de uma biópsia cutânea serve de meio de diagnóstico da dermatite herpetiforme (Nelsen, 2002). A anemia é a manifestação laboratorial mais comum da doença celíaca, afetando metade dos doentes celíacos recentemente diagnosticados: o ferro é absorvido no duodeno, onde as manifestações da doença são mais comuns, sendo, por isso, a anemia muito frequente (Nelsen, 2002). O déficit de vitamina K provoca anomalias na protrombina que afetam a coagulação, aumentando a tendência de hemorragias nestes doentes (Jajam et al., 2017). O déficit de vitamina B12, de folato ou de ambos pode, também, estar presente nos doentes celíacos (Nelsen, 2002). Na figura 1 encontram-se, ainda, outros sintomas da doença celíaca que podem ajudar no seu diagnóstico.

### Symptoms of Celiac Disease and Possible Causes

<i>Symptoms</i>	<i>Possible causes</i>
Fatigue, malaise	Anemia, general immune system activation
Weight loss	Nutrient malabsorption
Diarrhea, abdominal pain	Accelerated gastrointestinal tract transit time, steatorrhea, malabsorption
Anemia	Most commonly, iron deficiency; less commonly, vitamin B <sub>12</sub> and/or folate deficiency
Bone pain	Osteoporosis
Aphthous oral ulcers, glossitis, stomatitis	Vitamin deficiency, "oral" celiac disease
Infertility	Postulated cause: iron, folate, and/or zinc deficiency
Male impotence, decreased libido	Peripheral insensitivity to circulating testosterone
Alopecia areata	Immunologic attack on hair follicles
Dental enamel defects	Demineralization during tooth bud development in children
Hypoglycemia	Delayed absorption of glucose
Gas, flatus, borborygmus	Secondary digestion of sugars by intestinal flora
Seizures, gluten ataxia, central nervous system symptoms	Increased affinity of celiac antibodies for brain vasculature

Figura 1 - Sintomas da doença celíaca e possíveis causas. Adaptado de D. A. Nelsen (2002), "Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think.", *American Family Physician*, vol. 66(12), pp. 2259-2266.

## 6. Diagnóstico Serológico

Os anticorpos usados no diagnóstico serológico da doença celíaca são o anti-endomísio (EMA), o anti-transglutaminase (TTG ou TGA) e o anti-gliadina desaminada (DGP) (Ludvigsson et al., 2013). Destes marcadores serológicos, o mais importante é o anticorpo IgA contra a transglutaminase (TGA), que apresenta uma especificidade e sensibilidade de 98% (Van Gils et al., 2017). Os testes serológicos para detecção dos anticorpos TGA são os mais sensíveis e económicos para o diagnóstico da doença celíaca (Nunes et al., 2017), devendo, por isso, ser realizados em doentes com elevado risco para a doença celíaca e em casos de diarreia crónica, anemia inexplicável, fadiga



crónica ou perda de peso injustificável (Nelsen, 2002). Para os doentes com défice de IgA, a deteção de anticorpos IgG DGP pode ser útil no diagnóstico desta doença (Nunes et al., 2017). Os níveis de auto-anticorpos também podem ser usados no controlo da doença celíaca: a sua redução é sinal da resolução da lesão gastrointestinal e da melhoria da doença (Nelsen, 2002). Em situações equívocas ou de isenção do glúten na alimentação, esta proteína deve ser imposta novamente na dieta de modo a provocar lesão gastrointestinal e resposta serológica (Nelsen, 2002).

## 7. Endoscopia

Para o diagnóstico da doença celíaca contribui a deteção dos sinais de atrofia nas vilosidades intestinais, na endoscopia, que correspondem à redução do número de pregas circulares na porção descendente do duodeno e à mucosa fissurada e com uma aparência em mosaico ou nodular (Green & Jabri, 2003). Deste modo, na endoscopia de um doente celíaco, observa-se uma atrofia das vilosidades, um padrão em mosaico e pregas em recorte (Van Gils et al., 2017). Nunes et al. (2017) descrevem os resultados da endoscopia de um doente celíaco da seguinte forma: superfície tubular suave, mucosa pálida e pregas aplanadas anormais com bordos serrados (Nunes et al., 2017). A endoscopia está indicada quando os testes para os anticorpos TGA e EMA são positivos (Van Gils et al., 2017) e deve ser considerada em doentes com défice de IgA (Nelsen, 2002).

## 8. Biópsia Duodenal Distal e Exames Histológicos

A biópsia duodenal distal (figura 2) é o principal meio de diagnóstico da doença celíaca (Nelsen, 2002). Deve ser feita se os testes serológicos forem positivos ou se forem negativos e for grande a suspeita clínica; também poderá ser realizada se, durante uma endoscopia, se visualizarem sinais de atrofia das vilosidades intestinais (Green & Jabri, 2003). São necessárias 4 a 6 biópsias para confirmar o diagnóstico da doença celíaca (Ludvigsson et al., 2013). Existem casos em que o diagnóstico pode ser feito, por um gastroenterologista experiente, sem recurso a biópsia: em indivíduos com sinais e

sintomas típicos da doença e com níveis elevados de anticorpos EMA e presença de antígenos HLA DQ2-DQ8 (Dias, 2017). É importante referir que outras patologias podem apresentar características duodenais semelhantes às da doença celiaca, como por exemplo, o *sprue* tropical, o sobrecrecimento de bactérias e a doença de Whipple (Nunes et al., 2017). Na biópsia de um doente celiaco, observa-se atrofia das vilosidades intestinais, hiperplasia das criptas, linfocitose intraepitelial, ou seja, infiltração epitelial de linfócitos, e diminuição da altura dos enterócitos (Parzanese et al., 2017; Van Gils et al., 2017). A atrofia das vilosidades intestinais é a principal característica histológica compatível com o diagnóstico de doença celiaca e pode ser parcial ou total (Green & Jabri, 2003). Existem casos em que esta característica pode ser observada apenas no bulbo duodenal (Ludvigsson et al., 2013). Apesar de melhorarem com a adesão à dieta isenta de glúten, estas anomalias podem não ser completamente revertidas (Green & Jabri, 2003).

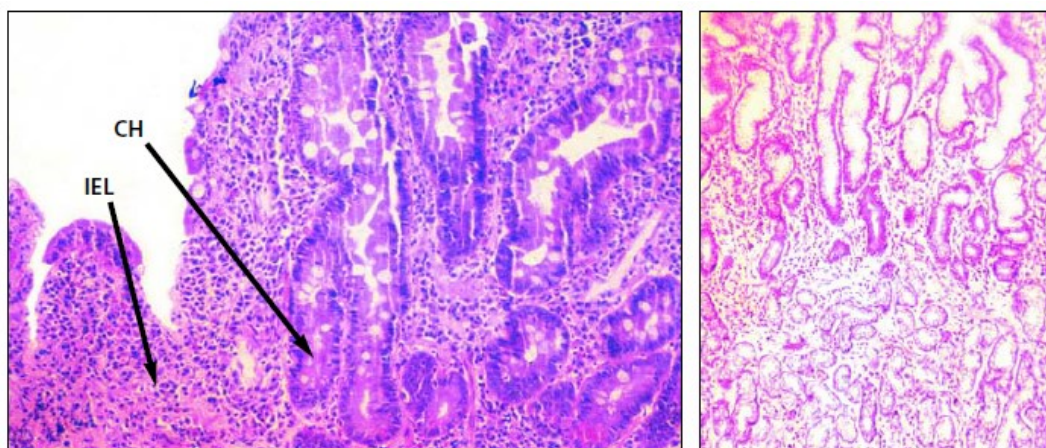


Figura 2 - (Esquerda) Biópsia da porção duodenal distal de um doente celiaco: de notar a hiperplasia das criptas (CH) e o número elevado de linfócitos intraepiteliais (IEL). (Direita) Biópsia do intestino de um doente saudável. Adaptado de D. A. Nelsen (2002), “Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think.”, *American Family Physician*, vol. 66(12), pp. 2259-2266.

Marsh (1992) classificou as características histológicas dos doentes celiacos em 4 tipos: a lesão pré-infiltrativa, a lesão infiltrativa, a lesão hiperplásica, a lesão destrutiva e a lesão hipoplásica (Marsh, 1992). Esta classificação foi alterada por Oberhuber (2000), que acrescentou 3 subtipos ao tipo 3, consoante o grau de atrofia das

vilosidades intestinais (Tabela I) (Oberhuber, 2000). A lesão do tipo 1 pode ser encontrada em doentes celíacos que estejam submetidos à dieta isenta de glúten e em familiares destes doentes; estes indivíduos têm de ser seguidos durante anos, uma vez que a transição para a atrofia das vilosidades pode ocorrer pouco tempo depois (Oberhuber, 2000).

Tabela I - Classificação de Marsh modificada.

<b>Tipo</b>	<b>Características histológicas</b>
0	Lesão pré-infiltrativa. Mucosa normal sem linfocitose intraepitelial (< 40 linfócitos intraepiteliais por cada 100 enterócitos).
1	Lesão infiltrativa. A arquitetura da mucosa é normal, a altura das cristas é normal e o epitélio das vilosidades está infiltrado por uma população de pequenos linfócitos intraepiteliais (> 40 linfócitos intraepiteliais por cada 100 enterócitos). Este tipo não confirma o diagnóstico da doença celíaca e não implica a dieta isenta de glúten.
2	Lesão hiperplásica. Arquitetura da mucosa normal, aumento dos linfócitos intraepiteliais (> 40 linfócitos intraepiteliais por cada 100 enterócitos) e hiperplasia das criptas.
3	Lesão destrutiva. Aumento dos linfócitos intraepiteliais (> 40 linfócitos intraepiteliais por cada 100 enterócitos), hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades intestinais. Esta lesão confirma o diagnóstico de doença celíaca. Subdivide-se em: 3a. Atrofia parcial. 3b. Atrofia subtotal. 3c. Atrofia total.

Uma vez identificadas as características clínicas e histológicas da doença celíaca, o diagnóstico fica determinado, não sendo necessário outro tipo de exames (Dias, 2017). Os exames histológicos permanecem, ainda hoje, o *gold standard* dos exames de diagnóstico da doença celíaca, uma vez que, na endoscopia, as anomalias encontradas não são suficientes para confirmar o diagnóstico (Van Gils et al., 2017).

Segundo as *guidelines* da ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition), a confirmação histológica para determinar o diagnóstico da doença celíaca já não é obrigatória em crianças e adolescentes com níveis elevados de anticorpos TGA e sinais clínicos evidentes, sendo apenas efetuados testes para os anticorpos EMA e para os antígenos HLA, que, no caso de se revelarem positivos, confirmam o diagnóstico, e o doente pode iniciar o tratamento (Husby et al., 2012).

## 9. A Forma Clássica

A forma clássica surge em crianças com menos de 2 anos de idade e é normalmente diagnosticada em idades mais jovens devido à facilidade de deteção dos sinais e sintomas característicos (Erriu et al., 2013) que são: perda de peso, diarreia crónica, distensão e dor abdominal – associados à má absorção – e, ainda, atraso no crescimento e desenvolvimento, serologia e biópsia positivas para a doença celíaca e, por vezes, má nutrição severa (Silva & Furlanetto, 2010; Ludvigsson et al., 2013; Nunes et al., 2017).

A diarreia deve-se à progressão da doença celíaca pela porção distal do intestino delgado (não se manifestando quando a porção proximal é a única afetada), uma vez que a porção distal consegue absorver, em condições normais, os produtos da digestão dos lípidos e dos glícidos (Green & Jabri, 2003). A doença celíaca ativa encontra-se associada à morbilidade substancial provocada pelos sintomas gastrointestinais crónicos, pela perda de peso, pela doença metabólica dos ossos, pela anemia e pela fadiga geral (Green & Jabri, 2003). Uma falha no diagnóstico pode levar a uma emergência médica (Nelsen, 2002).

Nas crianças, a doença celíaca caracteriza-se por atraso no crescimento, edema, fadiga muscular, distensão abdominal e falta de apetite, podendo implicar também alterações de humor e letargia; os vómitos, a agitação e a obstipação podem ser os únicos sintomas em alguns casos (Ludvigsson et al., 2013; Van Gils et al., 2017). Os sintomas tendem a ser menos acentuados após a infância (Nelsen, 2002).

Nos adultos, os sinais gastrointestinais podem manifestar-se através da diarreia, obstipação ou outros indícios de má absorção, como o edema, a flatulência e a eructação (Nelsen, 2002). Apenas 50% dos doentes celíacos adultos apresentam a sintomatologia clássica (Van Gils et al., 2017).

## 10. A Forma Não-clássica

A forma não-clássica da doença celíaca é, geralmente, detetada em familiares mais próximos de doentes celíacos que são submetidos a análises serológicas aos anticorpos TGA ou EMA (Majorana et al., 2010). A forma não-clássica caracteriza-se pela ausência de sinais e sintomas de malabsorção: os doentes podem sofrer de obstipação e dor abdominal e não apresentar malabsorção (Ludvigsson et al., 2013). A forma não-clássica é cada vez mais comum, podendo atingir cerca de 50% de todos os doentes recentemente diagnosticados (que não apresentam sintomas gastrointestinais no momento do diagnóstico) e levando à necessidade de o médico dentista ter conhecimento das diversas formas clínicas desta doença (Admou et al., 2012). O conhecimento das complicações do diagnóstico tardio da doença celíaca torna necessário o estabelecimento de *guidelines* que permitam ao médico dentista suspeitar da patologia o mais cedo possível, mesmo na forma não-clássica; por esta razão, os sinais extraintestinais têm vindo a assumir uma grande importância na suspeita da doença (Erriu et al., 2013).

Como estas manifestações extraintestinais podem ter diversas origens (hematológica, ginecológica, neurológica, dermatológica e oral), tem de haver uma abordagem multidisciplinar por parte dos pediatras, dos gastroenterologistas e dos médicos internistas quando se deparam com uma situação destas (Costacurta, Maturo, Bartolino, & Docimo, 2010). Alguns destes sinais têm como causa a autoimunidade – dermatite herpetiforme, ataxia do glúten e lesões de desmielinização do SNC – enquanto outros estão indiretamente associados ao processo inflamatório e/ou má absorção – anemia, infertilidade, osteoporose e sintomas psiquiátricos (Nunes et al., 2017).

Certos sintomas não específicos da doença celíaca como a fadiga, a depressão, a estomatite aftosa, a dor óssea, a dispepsia e o refluxo gastroesofágico tornam o diagnóstico da doença celíaca mais desafiante (Nelsen, 2002). Os adolescentes apresentam frequentemente, como sinais extraintestinais, o atraso no crescimento, a epilepsia e a fadiga resultante da anemia (Van Gils et al., 2017). Outras manifestações que podem, também, ocorrer são: a baixa densidade óssea, os défices de ferro ou folato, os problemas cutâneos, a mialgia, a artralgia, a xerose, a neuropatia periférica, a função renal anormal, a disfunção hepática, a ataxia, a epilepsia e, ainda, doenças autoimunes com maior evidência clínica do que a própria doença celíaca (Green & Jabri, 2003; Bramanti, Cicciù, Matacena, Costa, & Magazzù, 2014; Nunes et al., 2017). Quando essas doenças autoimunes estão presentes, a doença celíaca pode ser silenciosa, sendo as doenças autoimunes as primeiras a serem diagnosticadas (Green & Jabri, 2003).

Os sinais orais têm sido descritos como elementos de diagnóstico de deteção frequente na forma não-clássica da doença celíaca, variando a sua frequência de estudo para estudo, em relação à idade dos doentes, à área geográfica e aos fatores ambientais (Erriu et al., 2013). A cavidade oral é altamente afetada pelos sinais extraintestinais da doença celíaca e, por isso, as lesões na mucosa oral ou os defeitos no esmalte dentário podem ser as únicas características do padrão atípico desta doença (Lahteenoja et al., 1998). As principais manifestações orais da doença celíaca são: os defeitos no esmalte dentário (DED), a estomatite aftosa recorrente, o atraso na erupção dentária, as lesões de cárie, a língua geográfica, a queilite angular, a glossite atrófica, a *burning tongue* e a xerostomia (Macho, Coelho, Veloso e Silva, & de Andrade, 2017).

A forma não-clássica da doença celíaca pode, ainda, influenciar a morbilidade das doenças crónicas: o diagnóstico da doença celíaca e o tratamento subsequente em indivíduos com doença hepática severa provou melhorar a função do fígado, eliminando a necessidade de transplante (Green & Jabri, 2003). As manifestações extraintestinais revelam-se, assim, importantes no diagnóstico da doença celíaca na população adulta, uma vez que muitos destes doentes não apresentam sinais e sintomas de má nutrição, nem diarreia (Nunes et al., 2017).

## 11. As Formas Sintomática e Assintomática

A forma assintomática da doença celíaca, também conhecida como forma silenciosa, traduz-se pela ausência de sintomatologia associada à ingestão de glúten, enquanto na forma sintomática se encontram presentes sinais e sintomas gastrointestinais e/ou extraintestinais evidentes (Ludvigsson et al., 2013). A forma assintomática ocorre em familiares de doentes celíacos, sobretudo nos parentes de primeiro grau (Aine, 1996).

## 12. A Forma Subclínica

A forma subclínica caracteriza-se pela falta de sinais e sintomas suficientes para permitir o diagnóstico clínico da doença celíaca (Ludvigsson et al., 2013).

## 13. A Forma Refratária

A continuidade da sintomatologia de malabsorção e da atrofia das vilosidades intestinais mais de 1 ano depois da iniciação da dieta isenta de glúten consiste na forma refratária da doença celíaca (Ludvigsson et al., 2013).

## 14. A Forma Potencial

A forma potencial refere-se aos casos em que a mucosa intestinal se encontra normal, mas a serologia para a doença celíaca é positiva, aumentando o risco para esta enteropatia (Ludvigsson et al., 2013). A dieta isenta de glúten, nestes casos, não é obrigatória (Bramanti et al., 2014).

## 15. Complicações

A má absorção do cálcio e da vitamina D aumentam o risco de osteoporose e osteomalácia nos doentes celíacos, tendo a grande maioria algum grau de osteopénia ou osteoporose; a dieta isenta de glúten e os suplementos de cálcio e vitamina D ajudam na remineralização óssea (Nelsen, 2002). Deste modo, a densidade óssea deve ser avaliada em todos os doentes, assim que são diagnosticados (Nelsen, 2002).

A continuação do glúten na alimentação tem sido relacionada com doenças malignas, principalmente o linfoma não-Hodgkin no intestino delgado (Souto-Souza et al., 2018). Os indivíduos com doença celíaca refratária, na qual a inflamação do trato gastrointestinal persiste mesmo após a isenção do glúten na alimentação (Rubio-Tapia & Murray, 2010), podem desenvolver o linfoma das células T intraepiteliais, que é rapidamente fatal (Nelsen, 2002). A manutenção da dieta isenta de glúten a longo prazo diminui o risco de linfoma para os níveis da população em geral (Nelsen, 2002). Além do linfoma das células T, o adenocarcinoma do intestino delgado, o linfoma não-Hodgkin e o carcinoma espino-celular do esófago e da orofaringe são as doenças malignas mais comuns nos doentes celíacos (Green & Jabri, 2003). Outras complicações na forma refratária e nos doentes celíacos que estiveram longos períodos de tempo sem tratamento são as estenoses intestinais e a obstrução intestinal (Nelsen, 2002).

A doença celíaca está também associada à menarca tardia, à menopausa prematura, aos abortos recorrentes e à infertilidade (Green & Jabri, 2003). Os bebés de doentes celíacos nascem com baixo peso, a mortalidade perinatal é alta e o período de amamentação é mais curto; a adesão à dieta isenta de glúten reduz o risco destes fatores (Green & Jabri, 2003).

Há, ainda, quem associe à doença celíaca as calcificações cerebrais e a epilepsia (que nem sempre se resolvem com a isenção do glúten na dieta) e mencione a neuropatia periférica, a instabilidade postural e a “ataxia do glúten” como outras das suas manifestações (Nelsen, 2002).



## 16. Tratamento

O dano da mucosa intestinal é permanente na presença do glúten (Aine, Maki, Collin, & Keyrilainen, 1990); assim, o tratamento principal para a doença celíaca é a isenção do glúten e das proteínas com ele relacionadas na alimentação. Deste modo, são excluídos da alimentação o trigo, a cevada e o centeio (Green & Jabri, 2003). Este regime alimentar resulta numa cicatrização rápida e completa da inflamação da mucosa intestinal, na resolução da má absorção e na reversão da maioria dos efeitos da doença celíaca (Nelsen, 2002; Green & Jabri, 2003). Desta forma, o aplanamento das vilosidades intestinais, a hiperplasia das criptas e os níveis aumentados de linfócitos intraepiteliais normalizam sem a ingestão do glúten (Nelsen, 2002). A dieta isenta de glúten evita, ainda, o aparecimento de complicações como as doenças malignas, contribuindo para a diminuição da taxa de mortalidade dos doentes celíacos (Campisi et al., 2007). Por estas razões, este regime alimentar também se aplica a doentes celíacos sem sintomatologia gastrointestinal que apresentam as mesmas características histológicas que os doentes que padecem da forma clássica (Jajam et al., 2017).

Praticamente todas as proteínas do glúten podem ser tóxicas, assim como as proteínas semelhantes que se encontram na cevada (hordeínas) e no centeio (secalinas) (Green & Jabri, 2003). Deste modo, o trigo, o centeio, a cevada, o triticale, o trigo de Khorasan e a espelta devem ser excluídos da alimentação dos doentes celíacos (Ludvigsson et al., 2013). Apesar de a aveia não ser tóxica dentro de certas quantidades, na sua forma comercial de apresentação encontra-se contaminada com trigo (Nelsen, 2002). No entanto, o arroz, o milho, o linho, a quinoa, a tapioca, a batata, o amaranto e outros substitutos do grão, como as nozes e os feijões, são considerados alimentos seguros (Nelsen, 2002).

As manifestações e complicações dos doentes celíacos devem ser alvo de tratamento: os doentes celíacos poderão ter de tomar suplementos multivitamínicos, de ferro, de cálcio, de magnésio, de zinco, de selénio, de vitamina D, entre outros (Nelsen, 2002). Nos casos mais graves de doença celíaca, pode haver necessidade de fluidoterapia, nutrição por via parentérica e, por vezes, de corticosteróides (Green & Jabri, 2003).

Apesar de, nos adultos e nas crianças, a qualidade de vida com uma dieta isenta de glúten ser melhor, nas mulheres o nível parece ser mais reduzido e nos adolescentes há uma maior dificuldade em cumprir este regime alimentar (Green & Jabri, 2003). A adesão a este regime alimentar torna-se relativamente difícil devido à presença do glúten em alimentos processados como, por exemplo, o molho de soja, o molho das saladas, as sopas, as batatas fritas e os doces, e até na medicação (Van Gils et al., 2017). Porém, existem muitos produtos comerciais sem este conjunto de proteínas, nomeadamente pão, bolachas, batatas fritas e cereais, que facilitam o cumprimento deste regime alimentar; a carne, os vegetais e a fruta também não contêm glúten, desde que não tenham sido contaminados durante a sua produção (Nelsen, 2002). Os níveis de anticorpos contra a transglutaminase devem ser controlados periodicamente para se avaliar a adesão à dieta isenta de glúten (Dias, 2017). Cerca de 70% dos doentes que aderem a este regime alimentar apresentam melhoria dos sintomas duas semanas depois (Nunes et al., 2017).

Em alternativa à dieta isenta de glúten, vários estudos têm procurado outras soluções: foram identificadas, recentemente, bactérias que residem na cavidade oral e na orofaringe que conseguem degradar os péptidos do glúten em pequenos fragmentos, antes de chegarem ao duodeno, o que pode ajudar na produção de fármacos para o tratamento da doença celíaca (Van Gils et al., 2017).

## II – Desenvolvimento

### 1. A amelogénese

O esmalte dentário é o tecido mais mineralizado e duro do nosso organismo e é o único tecido derivado de células epiteliais com capacidade para mineralizar fisiologicamente (Lacruz, Habelitz, Wright, & Paine, 2017). Este tecido dentário constitui a camada externa da coroa dos dentes, protegendo-os dos fatores físicos, químicos e térmicos potencialmente lesivos (Lacruz et al., 2017). O esmalte maduro é maioritariamente constituído por cristais de apatite, tem uma estrutura hierárquica única e tem poucas ou nenhuma proteínas da matriz extracelular (Margolis, Beniash, & Fowler, 2006).

A fonte de células epiteliais que formam o esmalte encontra-se no *loop* cervical, que é a zona do órgão de esmalte onde convergem o epitélio interno e externo (Lacruz et al., 2017). A unidade básica estrutural do esmalte são os prismas de esmalte, cada um deles formado por cerca de 10 000 cristalitos (Klein et al., 2017). Cada ameloblasto dá origem a um prisma de esmalte (Lacruz et al., 2017). O órgão de esmalte é formado por diferentes camadas de células, que colaboram entre si, de modo a desempenhar funções no desenvolvimento do esmalte e na erupção dentária (Klein et al., 2017).

Os ameloblastos são células altamente especializadas, responsáveis pela formação e mineralização do esmalte, que existem apenas durante o desenvolvimento dentário (De Queiroz et al., 2017) e que se formam a partir de células do epitélio de esmalte interno (Klein et al., 2017). As principais proteínas da matriz extracelular são a amelogenina, a ameloblastina, a amelotina e a enamulina; estas proteínas, que se encontram intrinsecamente desordenadas, juntam-se e agregam-se entre si para formar estruturas tridimensionais mais complexas (Klein et al., 2017). O grau elevado de organização estrutural do esmalte sugere que as proteínas da matriz extracelular, especialmente a amelogenina, desempenham um papel importante na sua regulação, através da sua agregação, formando estruturas supramoleculares que promovem a organização dos cristais (Margolis et al., 2006).

Pouco depois da mineralização da dentina, o esmalte inicia a sua formação por cima da superfície externa do tecido dentinário (Klein et al., 2017). A matriz extracelular, que é formada por proteínas, pelos péptidos resultantes da sua degradação, por enzimas e por água, permite a formação dos cristais, ganhando conteúdo mineral à medida que perde proteínas (Muñoz et al., 2012). Os ameloblastos formam uma camada responsável pela formação dos cristais de hidroxiapatite; estes cristais iniciam a sua formação nas fibras de colagénio mineralizadas, através dos prolongamentos da membrana dos ameloblastos, e crescem à medida que estes prolongamentos regredem para a membrana (Klein et al., 2017).

Os cristais de hidroxiapatite representam 87% do volume do esmalte e 95% do seu peso (Simmer & Hu, 2001). Pensa-se que os cristais se formam na dentina, estendendo-se, posteriormente, para a membrana dos ameloblastos, atravessando o esmalte (Lacruz et al., 2017). A sua formação e organização são reguladas pelas interações entre as proteínas e pelas interações entre estas e os cristais (Margolis et al., 2006). O cálcio é importante para a estrutura dos cristais de hidroxiapatite, atuando como mensageiro intracelular, e as alterações na sua concentração intracelular regulam processos como a agregação das proteínas e a formação de ATP (Klein et al., 2017). Assim, a sua homeostasia deve ser garantida pelas células através do seu armazenamento nas mitocôndrias e no retículo endoplasmático, ou através da sua eliminação para o meio extracelular (Klein et al., 2017).

A amelogénese resulta de processos extracelulares altamente orquestrados que regulam o crescimento, a nucleação e a organização dos cristais de hidroxiapatite (Margolis et al., 2006). Das diversas fases que constituem a amelogénese, as principais são a fase de secreção e a fase de maturação (Lacruz et al., 2017), que ditam as alterações bioquímicas e estruturais da matriz extracelular ao longo do processo (Muñoz et al., 2012).

Os cristais de hidroxiapatite começam a depositar-se na junção amelo-dentinária antes da fase de secreção, na fase de pré-secreção, por ação dos pré-ameloblastos (Klein et al., 2017).

### 1.1. Fase de secreção

Na fase de secreção, as células distribuem-se em diversas camadas: uma camada de ameloblastos (altamente polarizados), o *stratum intermedium* (que expressa o gene p63, um marcador de células estaminais epiteliais, atuando como reservatório para a renovação dos ameloblastos), o retículo estrelado e o epitélio externo (Lacruz et al., 2017; Klein et al., 2017).

Nesta fase, os ameloblastos secretam as proteínas da matriz do esmalte, principalmente a amelogenina (a mais abundante), a enamelinina e a ameloblastina (Lacruz et al., 2017), que são depositadas nas zonas prismáticas e interprismáticas do esmalte (Klein et al., 2017). As amelogeninas organizam-se em nanoesferas e ligam os cristais de hidroxiapatite, de forma a modular o seu crescimento e a conferir estrutura à matriz do esmalte (Muñoz et al., 2012). A formação dos cristais de hidroxiapatite imediatamente depois da secreção de proteínas pelos ameloblastos afasta a hipótese de a mineralização do esmalte ocorrer na matriz pré-formada (Margolis et al., 2006).

Na fase de secreção, os ameloblastos são células alongadas e caracterizam-se pela presença dos processos de Tomes, que são extensões triangulares localizadas na extremidade apical, importantes na exocitose de vesículas de secreção e no estabelecimento de ligações entre as zonas prismáticas e interprismáticas do esmalte (Lacruz et al., 2017). Nesta etapa da amelogenese, os cristais crescem ao longo do seu eixo-c e perpendicularmente à junção amelo-dentinária, ao longo da membrana distal dos ameloblastos; este crescimento ocorre sob a influência das proteínas da matriz extracelular, numa direção regida pelo trajeto dos ameloblastos da dentina para o esmalte, expandindo a camada do esmalte (Klein et al., 2017; Lacruz et al., 2017).

Os ameloblastos encontram-se, nesta etapa, unidos por complexos juncionais intercelulares, localizados na membrana lateral da extremidade basal e da extremidade apical, formando uma barreira semipermeável que permite o movimento intercelular de iões da corrente sanguínea para a matriz do esmalte (Lacruz et al., 2017). O esmalte apresenta-se, nesta fase, como um tecido muito mole com percentagens semelhantes de proteínas, de matéria mineral e de água (Lacruz et al., 2017).

## 1.2. Fase de maturação

Na transição da fase de secreção para a fase de maturação, cerca de 25% dos ameloblastos morrem e os restantes diminuem de tamanho e perdem os processos de Tomes; os genes que codificam para as proteínas da matriz extracelular veem a sua expressão inibida, havendo aumento da expressão dos genes envolvidos na homeostasia do pH, no transporte iónico e na proteólise (Lacruz et al., 2017).

Na fase de maturação, as proteínas da matriz do esmalte são degradadas pelas proteases e os espaços por elas deixados permitem a expansão total dos cristais (Klein et al., 2017). A MMP-20 (metaloproteinase da matriz 20), expressa na fase de secreção, e a calicreína 4, expressa na fase de maturação, são as duas principais proteases e a sua ação é essencial para a correta formação do esmalte (Margolis et al., 2006).

O crescimento dos cristais de hidroxiapatite ocorre com maior grandeza nesta fase (Lacruz et al., 2017), tanto em largura como em espessura, endurecendo a camada do esmalte (Klein et al., 2017). Nesta fase, a percentagem do conteúdo mineral do esmalte aumenta, ultrapassando os 95%, e as proteínas passam a constituir apenas 1 a 2% deste tecido, sendo a restante percentagem formada, essencialmente, por água (Margolis et al., 2006). Na fase de maturação, o estrato intermédio, o retículo estrelado e o epitélio externo formam a camada papilar, altamente vascularizada (Lacruz et al., 2017), que promove a erupção dentária sem infeção (Klein et al., 2017).

As principais funções dos ameloblastos, nesta fase, incluem o transporte iónico, o balanço ácido/base e, também, a apoptose celular e a destruição de restos de proteínas da matriz do esmalte (Lacruz et al., 2017). Nesta fase, ocorrem alterações cíclicas nos ameloblastos, que variam entre células de superfície rugosa e células de superfície lisa (Lacruz et al., 2017). Os ameloblastos de superfície rugosa possuem uma membrana apical rugosa ou estriada e complexos juncionais na extremidade apical e são maioritariamente responsáveis pela endocitose de restos de proteínas da matriz do esmalte e pelo transporte iónico (Lacruz et al., 2017). Nos ameloblastos de superfície lisa, os complexos juncionais na extremidade apical encontram-se incompletos ou ausentes, sendo estas células responsáveis pelos “movimentos intercelulares de fluidos, que podem contribuir para a neutralização do pH na matriz de esmalte” (Lacruz et al., 2017). Estas transições de um tipo celular para outro contribuem para a regulação do pH

e para o transporte de bicarbonato (Lacruz et al., 2017). Na figura 3, encontram-se imagens de microscópio dos constituintes do esmalte e da forma como se organizam durante o processo da amelogénese.

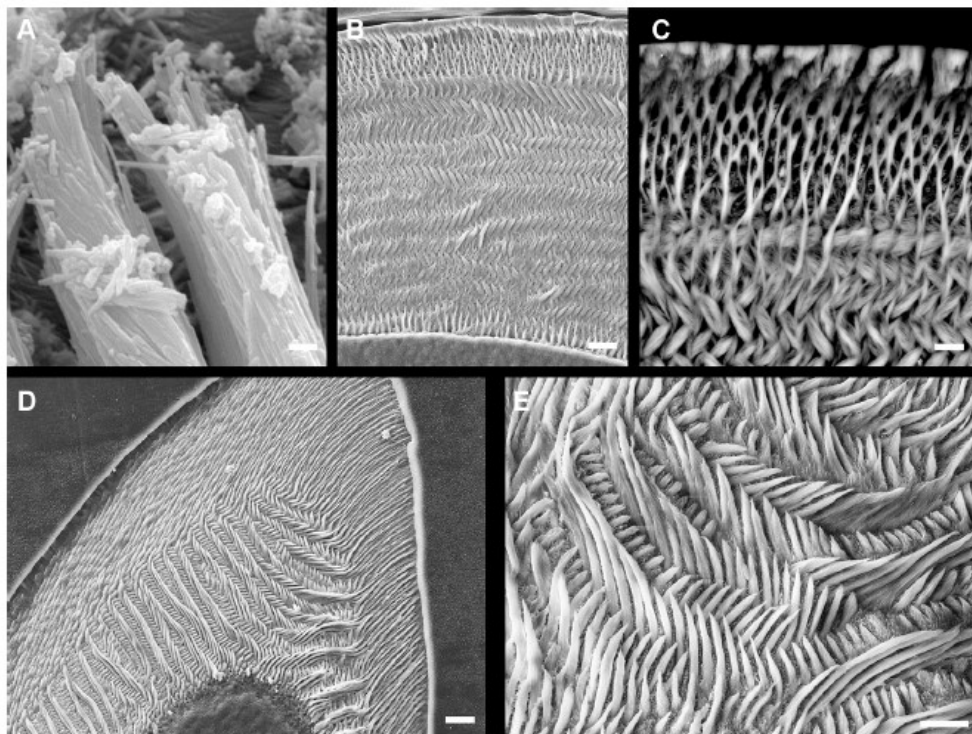


Figura 3 - Imagens de microscópio eletrónico de varrimento do esmalte de um rato. (A) cristais de hidroxiapatite a formar prismas de esmalte. (B) microestrutura do esmalte de um incisivo de rato em corte transversal. (C) diferença na organização dos prismas de esmalte com a perda dos processos de Tomes (topo da figura). (D) microestrutura do esmalte de um molar de rato: o epitélio interno de esmalte apresenta intersecção de ameloblastos em diferentes planos e no epitélio externo (topo da figura) os ameloblastos distribuem-se em planos retos. (E) intersecção dos prismas de esmalte no epitélio de esmalte interno. Adaptado de R. S. Lacruz, S. Habelitz, J. T. Wright & M. L. Paine (2017), “Dental Enamel Formation and Implications for Oral Health and Disease”, *Physiological Reviews*, vol. 97, pp. 939-993.

## 2. Os defeitos no esmalte

Os defeitos que ocorrem no esmalte são visualmente descritos como alterações na cor e/ou na opacidade e são irreversíveis devido à acelularidade deste tecido dentário, que impossibilita a sua regeneração (Lacruz et al., 2017). A amelogénese é influenciada por fatores genéticos, mas também por fatores ambientais, tanto locais como sistémicos,

que, quando são “suficientemente fortes”, provocam erros irreversíveis na dentição em formação (Aine, 1996). A febre, o trauma, as infeções, os antibióticos, a hipóxia, a fome e o baixo peso à nascença podem prejudicar o processo da formação do esmalte, dando origem aos DED (Lacruz et al., 2017).

Os DED classificam-se em opacidades demarcadas e em opacidades difusas – que são defeitos qualitativos que implicam alterações na translucência do esmalte – e em lesões de hipoplasia, que são defeitos quantitativos que se traduzem na perda de espessura localizada do esmalte (Mariani et al., 1994; Lacruz et al., 2017). As opacidades do esmalte, também conhecidas como lesões de hipomineralização, são descritas como áreas brancas ou descoloradas numa superfície de esmalte suave, não havendo perda de espessura deste tecido dentário, embora haja perda de conteúdo mineral (Jälevik, Szigyarto-Matei, & Robertson, 2018). A hipoplasia do esmalte constitui um fator de predisposição para a cárie dentária (Klein et al., 2017) e pode ser generalizada ou localizada, consoante a duração dos agentes ambientais, sendo generalizada quando o agente é de longa duração (ex: exposição elevada ao flúor) e localizada quando o agente é de curta duração (ex: febre) (Lacruz et al., 2017). Deste modo, o aspeto clínico destas alterações do esmalte varia em função da duração e, também, da intensidade e da origem dos agentes causadores (Lacruz et al., 2017).

O esmalte das zonas afetadas pelos DED apresenta elevado conteúdo proteico e baixo conteúdo mineral e, apesar de se formarem simultaneamente, estes defeitos nem sempre afetam da mesma forma toda a dentição, nem todas as faces dentárias (Lacruz et al., 2017).

Os DED dividem-se, ainda, em cronológicos e não cronológicos: os primeiros distribuem-se simetricamente pelas arcadas dentárias e estão relacionados com o momento da odontogénese em que o fator agressor atuou; os defeitos não cronológicos não estão associados a nenhum momento específico do desenvolvimento dentário e podem ser genéticos ou podem ser provocados por fatores ambientais de longa duração como a má nutrição e as intoxicações (Jälevik et al., 2018).



## 2.1. A origem genética dos DED

Existem muitas doenças genéticas associadas aos DED, uma vez que as mutações que estão na origem dessas doenças ocorrem em genes que também são expressos pelos ameloblastos (Lacruz et al., 2017). A amelogénese implica um conjunto de processos altamente controlados e complexos, regulados através da expressão de milhares de genes (Klein et al., 2017). A expressão de certos genes pelos ameloblastos difere ao longo do processo de formação do esmalte: o AMELX, o AMBN e o MMP-20, por exemplo, têm uma maior expressão na fase de secreção do que na fase de pré-secreção (Klein et al., 2017). A amelogénese está dependente, essencialmente, de quatro proteínas – a enamelinina, a amelogenina, a ameloblastina e a metaloproteinase 20 – e, se os genes que as codificam sofrerem alterações, podem criar malformações no esmalte (Klein et al., 2017). As alterações genéticas podem levar, assim, a disfunções nos ameloblastos, condicionando processos, como o arranjo das proteínas em estruturas mais complexas e as interações entre as proteínas e os minerais (Lacruz et al., 2017).

Os genes que parecem provocar alterações no esmalte são os que codificam para as proteínas da matriz extracelular, para enzimas, para fatores de transcrição, para proteínas transmembranares, proteínas reguladoras e proteínas com outras funções (Klein et al., 2017). Apesar de não se conhecerem ainda todos os genes associados aos DED, muitos foram identificados, como, por exemplo, os genes COL17A1, LAMB3 e ITGB4, envolvidos na adesão celular, cujas mutações, existentes na epidermólise bulhosa juncional, levam à separação celular e à hipoplasia do esmalte (Lacruz et al., 2017). O gene p63, que contribui para o crescimento celular, ao sofrer mutações, dá origem a síndromes de displasia ectodérmica que também afetam o esmalte (Lacruz et al., 2017).

A abrangência dos DED pode estar relacionada com o tipo de mutações genéticas, sendo estes defeitos localizados, quando há haploinsuficiência (metade da forma ativa da proteína é expressa), e generalizados, quando há efeito dominante negativo (a função da proteína normal perde-se), tal como acontece com o gene ENAM que codifica para a enamelinina (Lacruz et al., 2017).

Outros genes também associados aos DED são o WDR72 (envolvido na endocitose de proteínas da matriz e na mineralização do esmalte e cujas mutações

originam defeitos de hipomaturação) e o MMP-20 e o KLK4 (que codificam para as proteinases do esmalte e podem provocar hipomineralização de cor laranja a castanha, devido ao aumento da retenção de proteínas que condiciona o crescimento dos cristais, diminuindo o conteúdo mineral do esmalte) (Lacruz et al., 2017). O gene *Amtn*, que codifica para a proteína amelotina apenas na fase de maturação da amelogénese, e o gene *FAM83H*, que intervém na adesão célula-célula entre os ameloblastos, são outros exemplos que sublinham o papel das mutações genéticas na origem dos DED (Lacruz et al., 2017). As proteínas STIM1 e ORAI1 regulam a entrada do cálcio nos ameloblastos através dos canais de cálcio ativados pela libertação de cálcio (CRAC) e, se os genes que codificam para estas proteínas sofrerem mutações, dão origem a doenças como a displasia ectodérmica, provocando hipomineralização severa no esmalte, que exige um tratamento restaurador extenso nos dentes afetados; este facto demonstra o impacto que uma disfunção sistémica pode ter na amelogénese (Klein et al., 2017). O estudo da cronologia das alterações do esmalte ajuda a perceber quando se iniciaram as doenças sistémicas a elas associadas (Aine, 1996).

## 2.2. Os tipos de defeitos no esmalte

Os principais DED são: a amelogénese imperfeita, a fluorose dentária, os DED na dentição definitiva provocados por trauma ou infeções nos dentes decíduos, e a MIH (Jälevik et al., 2018).

A prevalência dos DED na população em geral varia entre os 20 e os 80%, sendo maior em crianças com doenças mais graves e frequentes (Lacruz et al., 2017). Nas crianças, os DED mais comuns são os que afetam a face vestibular dos caninos decíduos, possivelmente relacionados com a pouca espessura ou a fenestração do osso envolvente, que submetem os dentes ao trauma, e os DED do tipo MIH (*molar incisor hypomineralization*) (figura 4) (Lacruz et al., 2017). Os defeitos do tipo MIH atingem o(s) primeiro(s) molar(es) permanente(s) e a probabilidade de estes últimos defeitos afetarem também os incisivos é tanto maior quanto maior for a severidade da hipomineralização nos molares (Jälevik et al., 2018; Lacruz et al., 2017). A severidade da hipomineralização do tipo MIH varia entre uma simples alteração na cor e na opacidade e a perda de esmalte ou do dente afetado (Lacruz et al., 2017). Apesar de a

sua etiologia não ser ainda conhecida, este defeito do esmalte pode estar associado a certos fatores ambientais ou a uma predisposição genética (Garg, Jain, Saha, & Singh, 2012). Devido à hipomineralização do esmalte, os dentes com lesões do tipo MIH apresentam elevada sensibilidade aos estímulos térmicos e químicos (Lacruz et al., 2017).

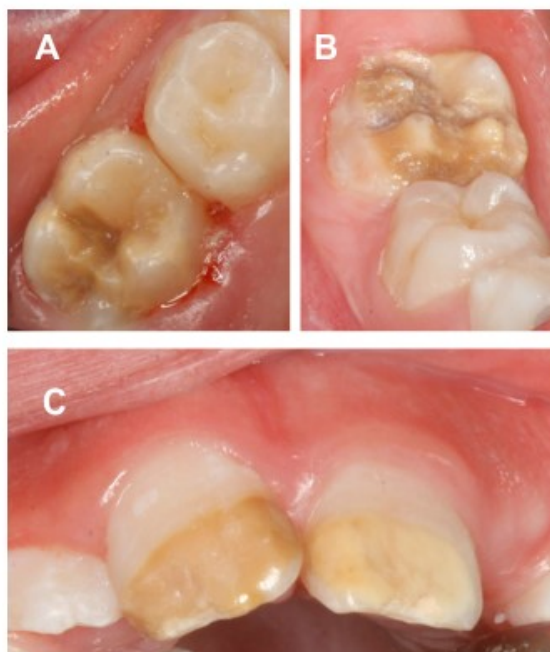


Figura 4 - Hipomineralização do tipo MIH no mesmo indivíduo. (A) 1º molar permanente com coloração castanha amarelada maioritariamente na face oclusal sem perda de esmalte. (B) 1º molar permanente com perda de esmalte acentuada. (C) incisivos centrais afetados e lateral normal. Adaptado de R. S. Lacruz, S. Habelitz, J. T. Wright & M. L. Paine (2017), “Dental Enamel Formation and Implications for Oral Health and Disease”, *Physiological Reviews*, vol. 97, pp. 939-993.

A amelogenese imperfeita é uma doença genética rara que se encontra em formas sindrómicas e não sindrómicas (Klein et al., 2017) e pode traduzir-se em hipoplasia (por formação deficiente de matriz extracelular), em hipomaturação do esmalte (devido ao crescimento cristalino deficiente), ou em hipocalcificação (por iniciação anómala dos cristais de hidroxiapatite), sendo estas duas últimas formas acompanhadas de hipomineralização (Lacruz et al., 2017). Um dos genes associados a estes DED é o AMELX, que codifica para a amelogenina: uma mutação sem sentido (troca de um aminoácido por outro na proteína resultante) origina lesões de hipomine-

realização no esmalte, enquanto uma mutação que induz a perda do grupo carboxil terminal (útil no desenvolvimento dos cristais de hidroxiapatite) provoca lesões hipoplásicas (Lacruz et al., 2017).

Os outros tipos de DED são a fluorose dentária – que se caracteriza por opacidades difusas em dentes homólogos, que variam entre linhas brancas finas e transversais até zonas opacas extensas – e os defeitos provocados por trauma ou por infeções nos dentes decíduos (Jälevik et al., 2018).

### 3. Os defeitos no esmalte dentário e a doença celíaca

Desde o início do século XX, as doenças gastrointestinais começaram a ser relacionadas com os DED, quando Greene Vardiman Black, ao referir-se às lesões provocadas pelas doenças que interferiam com a alimentação, criou o termo “atrofia dentária” (Aguirre, Rodríguez, Oribe, & Vitoria, 1997). A associação entre a doença celíaca e os DED começou a ser descrita no início dos anos 90, quando a implicação desta doença na etiologia das anomalias da mineralização do esmalte foi especulada (Majorana et al, 2010). Nessa altura, Aine et al. (1990) verificaram que 83% dos doentes celíacos adultos apresentavam DED e apenas em 4% do grupo de controlo se manifestava também esta alteração (Aine et al., 1990).

Os DED classificam-se como específicos ou sistemáticos, se se distribuírem simetricamente e cronologicamente pelos quatro quadrantes da dentição (figura 5), e denominam-se inespecíficos e não sistemáticos, caso se localizem apenas numa das hemiarcadas, afetando apenas um ou dois dentes (figura 6) (Aine et al., 1990; Avşar & Kalayci, 2008). Estes últimos defeitos variam, também, na cronologia e incluem lesões de hipoplasia, descolorações e opacidades (Aine, 1996; Wierink, Van Diermen, Aartman, & Heymans, 2007; Bramanti et al., 2014). Os DED que estão particularmente associados à doença celíaca são os DED específicos ou sistemáticos, também conhecidos como *coeliac-type enamel defects* (Aine, 1996).



Figura 5 - DED específicos de grau II nos dentes 12, 13, 22, 23, 32 e 41. Adaptado de E. Bramanti, M. Cicciù, G. Matakana, S. Costa & G. Magazzù (2014), "Clinical evaluation of specific oral manifestations in pediatric patients with ascertained versus potential coeliac disease: A cross-sectional study.", *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2014, pp. 1-9.

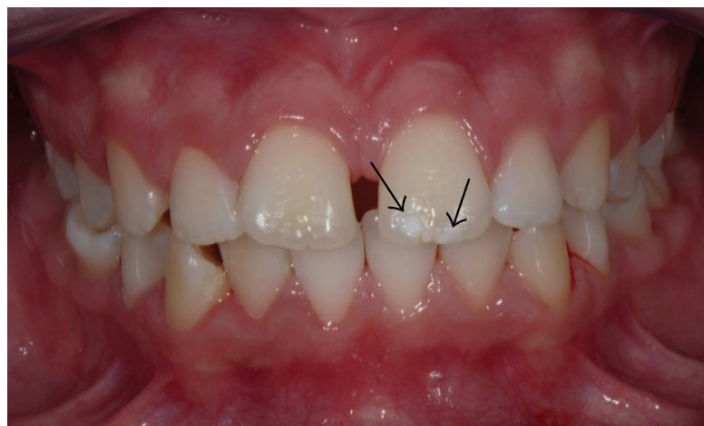


Figura 6 - DED inespecífico no terço incisal do incisivo central superior esquerdo. Adaptado de E. Bramanti, M. Cicciù, G. Matakana, S. Costa & G. Magazzù (2014), "Clinical evaluation of specific oral manifestations in pediatric patients with ascertained versus potential coeliac disease: A cross-sectional study.", *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2014, pp. 1-9.

### 3.1. A prevalência dos DED nos doentes celíacos

Aine et al. (1990) foram os primeiros a estudar os DED em adultos celíacos e mostraram que os DED específicos estão altamente relacionados com a doença celíaca (Aine et al., 1990). Aine (1996) verificou uma elevada prevalência de DED específicos em doentes celíacos (96% em crianças e 83% em adultos), em relação aos indivíduos saudáveis (13% em crianças e 4% em adultos) (Aine, 1996). Apesar de ter registado uma percentagem alta de DED não específicos nos indivíduos saudáveis, esta autora não os valorizou, uma vez que não são típicos da doença celíaca, ou seja, não são sistêmicos (Aine, 1996).

Há uma grande variação na prevalência dos DED (entre 9,52% e 95,94%) (Macho et al., 2017), de acordo com a idade da população estudada e o tipo de dentição presente (Muñoz et al., 2012). Aguirre et al. (1997) registaram, nos doentes celíacos, uma prevalência de DED de 52,5% e de DED específicos de 37,9% e, nos indivíduos saudáveis, uma prevalência de DED de 42,3% e de DED específicos de 17,3% (Aguirre et al., 1997). Wierink et al. (2007) verificaram que 55% dos doentes celíacos apresentavam DED e 38% apresentavam DED específicos, enquanto no grupo de controlo havia 18% com DED e 4% com DED específicos (Wierink et al., 2007). No estudo de Campisi et al. (2007), 23% dos doentes celíacos manifestavam DED específicos e em apenas 9% dos indivíduos saudáveis se verificava esta situação (Campisi et al., 2007). Avşar e Kalayci (2008) registaram uma prevalência de 42,2% de DED específicos em doentes celíacos e uma prevalência de 9,4% em indivíduos saudáveis (Avşar & Kalayci, 2008). No estudo de Costacurta et al. (2010), 33% dos doentes celíacos apresentavam DED e 19,6% manifestavam DED específicos e, no grupo de controlo, 11% manifestavam DED e 1,6% apresentavam DED específicos (Costacurta et al., 2010). Bramanti et al. (2014) verificaram DED específicos em 48% dos doentes celíacos e em 0% dos indivíduos saudáveis (Bramanti et al., 2014). No estudo de Cantekin, Arslan e Delikan (2015), a prevalência de DED foi de 48% nos doentes celíacos e de 16% nos indivíduos que não padeciam desta doença (Cantekin, Arslan, & Delikan, 2015). De Carvalho et al. (2015) registaram, nos doentes celíacos, uma incidência de DED correspondente a 61,54% e de DED específicos de 57,70%, enquanto nos indivíduos do grupo de controlo, 21,15% apresentaram DED e 13,46% manifestaram DED específicos (De Carvalho et al., 2015). Após efetuarem uma revisão de todos os artigos que estudaram a prevalência dos DED desde 1987 até 2017, Souto-

Souza et al. (2018) constataram que a taxa de prevalência destes defeitos em toda a população celíaca estudada foi, em média, de 50%, sendo a associação dos DED com a doença celíaca significativa, especialmente na dentição decídua (Souto-Souza et al., 2018). Os fatores ambientais, genéticos e alimentares podem ter influência nas variações da taxa de incidência dos DED nas diferentes populações (Campisi et al., 2007).

Os DED são as manifestações orais mais frequentes da doença celíaca (Van Gils et al., 2017); são mais prevalentes nas formas não-clássica e assintomática da doença celíaca do que na forma clássica, o que pode ser explicado pelo seu diagnóstico tardio e complexo devido à escassez de sinais clínicos específicos (Majorana et al., 2010). Os DED relacionados com a doença celíaca são considerados potenciais marcadores clínicos não invasivos no diagnóstico precoce das formas silenciosas (Bossù, Bartoli, Orsini, Luppino & Polimeni, 2007). Os DED não só afetam os doentes celíacos, como também podem surgir nos seus parentes de primeiro grau que não apresentem alterações na mucosa intestinal (Mäki, Aine, Lipsanen, & Koskimies, 1991; Aine, 1996).

A presença dos DED depende do *timing* da amelogénese e estes defeitos não ocorrem antes do momento da introdução do glúten na alimentação, coincidente com o período de mineralização do esmalte (Avşar & Kalayci, 2008). Como o esmalte da dentição decídua e definitiva, à exceção do 3º molar, se forma em tenra infância (entre os 4 meses de vida intra-uterina e os 7 anos de idade), os DED poderão indicar que a doença celíaca já se encontrava instalada nessa altura (Aine et al., 1990; Campisi et al., 2007).

A doença celíaca pode desenvolver-se em qualquer idade e, no caso de ocorrer em crianças durante o desenvolvimento da dentição definitiva, ou seja, antes dos 7 anos, a estrutura do esmalte dentário pode ser afetada (Rashid, Zarkadas, Anca, & Limeback, 2011). Os DED são comuns nessa faixa etária, podendo resultar de uma interrupção do desenvolvimento dentário, correspondente ao momento em que os sintomas gastrointestinais da doença celíaca se iniciaram; são mais raros em adultos devido à manifestação mais tardia dos sintomas, ou pela perda acentuada ou alteração de peças dentárias (Rashid et al., 2011).

Os DED são mais frequentemente observados na dentição permanente, tanto na forma de hipoplasia como na de hipomineralização, distribuindo-se simetricamente e

cronologicamente em todos os quadrantes, sobretudo nos incisivos e molares (Costacurta et al., 2010; Rashid et al., 2011). Há, porém, autores que afirmam que as crianças com dentição mista são as que apresentam os valores mais altos de DED entre os doentes celíacos (Cheng, Malahias, Brar, Minaya, & Green, 2010).

### 3.2. Características dos DED

O esmalte dos doentes celíacos é mais frágil do que o dos indivíduos que não padecem desta doença e os prismas de esmalte são mais pequenos, muito hipomineralizados, estão distribuídos de forma irregular e têm menor quantidade de zonas interprismáticas (Bossù et al., 2007; Macho et al., 2017). Por esta razão, os DED podem aumentar o risco cariogénico nos doentes celíacos (Avşar & Kalayci, 2008; Jajam et al., 2017). Para além dos DED, a taxa reduzida de fluxo salivar e o pH da saliva também aumentam o risco de cárie nestes doentes (Costacurta et al., 2010). No entanto, no estudo efetuado por De Carvalho et al. (2015), o índice CPO foi mais baixo nos doentes celíacos (2,11) do que nos indivíduos saudáveis (3,90), o que pode ser explicado pela alimentação menos cariogénica e pelo maior cuidado com a saúde oral nestes doentes. Estes autores concluem, assim, que a doença celíaca é um fator protetor das lesões de cárie (De Carvalho et al., 2015).

Nos doentes celíacos com DED, é comum observar-se a presença de uma banda de esmalte hipoplásico, geralmente com cúspides intactas (Rashid et al., 2011). A severidade do dano da mucosa intestinal da doença celíaca não tem influência sobre a frequência dos DED (Campisi et al., 2007). Nos doentes celíacos, os DED são altamente específicos e podem apresentar-se como estrias (*grooving*), pontos (*pitting*) e, por vezes, traduzem-se pela perda total do esmalte (Macho et al., 2017). O número de dentes afetados pelos DED nos doentes celíacos é superior ao dos doentes saudáveis, o que pode ser justificado pela maior prevalência de DED específicos nesses doentes (De Carvalho et al., 2015).

Segundo Aguirre et al. (1997), Avşar & Kalayci (2008) e De Carvalho et al. (2015), comparativamente com os indivíduos saudáveis, os dentes mais afetados pelos DED nos doentes celíacos são os molares e os incisivos permanentes, sendo o terço incisal da coroa dos dentes a zona mais atingida (Aguirre et al., 1997; Avşar & Kalayci,



2008; De Carvalho et al., 2015). Estes autores afirmam que a maior incidência dos DED nestes dentes é justificada pelo facto de os incisivos e os molares serem os primeiros dentes permanentes a mineralizar e pela relação entre o decurso da odontogénese e as fases ativas da doença celíaca (Aguirre et al., 1997; Avşar & Kalayci, 2008; De Carvalho et al., 2015). Os DED podem estar, assim, relacionados temporalmente com o momento em que a doença celíaca foi diagnosticada e em que foi estabelecida a dieta isenta de glúten (De Carvalho et al., 2015). Deste modo, a abrangência dos DED nos dentes definitivos que mineralizam mais tarde pode resultar de um diagnóstico tardio da doença celíaca (Costacurta et al., 2010).

No entanto, no estudo de Bramanti et al. (2014), os DED afetaram principalmente os pré-molares e os dentes permanentes do setor anterior (Bramanti et al., 2014). Cantekin et al. (2015) também observaram uma maior incidência dos DED nos dentes do setor anterior (Cantekin et al., 2015). Wierink et al. (2007) registaram uma maior frequência dos DED apenas nos incisivos e não conseguiram justificar este facto, uma vez que os molares e os incisivos se formam simultaneamente, sendo expectável que os DED afetassem da mesma forma estes dois tipos de dentes (Wierink et al., 2007).

Na dentição decídua, os dentes mais afetados por estes defeitos são os segundos molares (Jajam et al., 2017). Costacurta et al. (2010) verificaram, no seu estudo, que os segundos molares e os caninos foram os únicos dentes decíduos afetados pelos DED, sugerindo como explicação o facto de estes dentes serem os últimos da dentição decídua a sofrer o processo de mineralização (Costacurta et al., 2010).

### 3.3. Classificação dos DED

Relativamente aos DED específicos em doentes celíacos, a classificação mais utilizada é a de Aine (tabela II), criada em 1986, que subdivide os defeitos em 4 graus: os de grau I são os defeitos na cor (hipomineralização), os de grau II correspondem a defeitos estruturais ligeiros com estrias horizontais, os de grau III são defeitos estruturais evidentes com estrias horizontais profundas ou fossetas verticais amplas, os defeitos de grau IV são severos e podem alterar a forma do dente (Aine et al., 1990). As imagens correspondentes a cada um destes graus encontram-se na figura 7. Para

poderem ser corretamente examinados, os dentes devem ser previamente limpos e secos (Aine et al., 1990).

Os DED mais comuns nas crianças e nos adultos celíacos são os de grau I, ou seja, os defeitos de hipomineralização do esmalte (Aguirre et al., 1997; Campisi et al., 2007; Avşar & Kalayci, 2008; Costacurta et al., 2010; Bramanti et al., 2014; de Carvalho et al., 2015). No entanto, houve estudos que registaram uma maior prevalência dos DED de grau II (Aine, 1996; Wierink et al., 2007) e, segundo Aine (1996), os DED menos frequentes nos doentes celíacos são os defeitos na cor do esmalte (Aine, 1996). Bossù et al. (2007) defendem que a hipoplasia do esmalte é a lesão dentária mais frequentemente associada à doença celíaca (Bossù et al., 2007). Bramanti et al. (2014) verificaram, no seu estudo, que a maioria dos doentes celíacos apresentava descolorações cor de creme ou acinzentadas, numa superfície de esmalte rugosa quase sem brilho

Tabela II - Defeitos de esmalte em doentes celíacos – classificação de Aine.

<b>Grau</b>	<b>Defeitos do esmalte</b>
Grau 0	Sem defeito no esmalte.
Grau I	Defeitos na cor do esmalte. Uma ou mais opacidades cor de creme, amarelas ou castanhas com margens difusas ou muito definidas; uma parte ou toda a superfície do esmalte está sem brilho.
Grau II	Defeitos estruturais ligeiros. Superfície do esmalte rugosa e com estrias horizontais ou fossetas verticais profundas; podem ser encontradas opacidades ligeiras e descolorações; uma parte ou toda a superfície do esmalte está sem brilho.
Grau III	Defeitos estruturais evidentes. Uma parte ou toda a superfície do esmalte está rugosa e com estrias horizontais profundas que variam em largura ou têm fossetas verticais extensas; podem observar-se opacidades extensas de cores diferentes ou forte descoloração.
Grau IV	Defeitos estruturais severos que alteram a forma do dente: as pontas das cúspides são afiadas e/ou os ângulos incisais são irregularmente finos e rugosos; a perda de esmalte é detetável e as margens dos defeitos são bem definidas; o defeito pode ter uma forte descoloração.

com algumas estrias horizontais, e que os DED eram, no geral, facilmente detetáveis mas não comprometiam, contudo, a função dos dentes (Bramanti et al., 2014).

Segundo Aine et al. (1990), os DED são menos severos nos adultos do que nas crianças com doença celíaca; no entanto, estes autores afirmam que é muito possível que os dentes ausentes nos doentes adultos pudessem apresentar DED mais severos (grau III ou IV), que fossem indício de que há muito sofreriam da doença (tal como as crianças analisadas neste estudo) (Aine et al., 1990). Por outro lado, os investigadores sugerem que os adultos com DED inespecíficos poderão ter desenvolvido a doença celíaca depois dos 7 anos de idade e os que apresentam DED de grau I e II desenvolveram a doença mais cedo, durante a amelogenese e, devido à sintomatologia ligeira, foram diagnosticados mais tarde (Aine et al, 1990). Nas crianças, “quanto mais intensos forem os sintomas, mais severos são os DED” (Aine et al., 1990).



Figura 7 - Os defeitos do esmalte dentário, segundo a classificação de Aine: grau I (a), grau II (b), grau III (c) e grau IV (d). Adaptado de T. V. Gils, H. S. Brand, N. K. H. De Boer, C. J. J. Mulder & G. Bouma (2017), “Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 3: Coeliac disease”, *British Dental Journal*, vol. 222(2), pp. 126–129.

À semelhança das diferenças na prevalência dos DED nas diversas populações estudadas, também as variações na severidade dos DED podem resultar dos fatores ambientais, genéticos e alimentares (Campisi et al., 2007).

Os DED são ligeiros na maioria dos doentes celíacos, sendo os severos mais raros (Van Gils et al., 2017). A severidade dos DED não é proporcional à severidade das alterações da mucosa intestinal dos doentes celíacos, com a qual não se encontra relacionada (Bramanti et al., 2014).

### 3.4. Etiologia dos DED

Os ameloblastos são, por razões desconhecidas, muito sensíveis a diversos fatores ambientais e sistémicos: os défices de nutrientes e vitaminas, a hipocalcémia, a sífilis congénita, as concentrações elevadas de flúor, os traumas e infeções locais, a doença hemolítica, a varicela, o sarampo e a escarlatina podem provocar DED (Klein et al., 2017). Uma simples alteração metabólica sistémica pode afetar a secreção das proteínas da matriz extracelular e provocar danos irreversíveis no esmalte (Muñoz et al., 2012). É, assim, importante percebermos a ligação que existe entre o sistema imunitário, os micro-organismos e os fatores ambientais envolvidos na etiologia da doença celíaca, uma vez que todos eles podem estar direta ou indiretamente implicados nos DED dos doentes celíacos (De Queiroz et al., 2017).

A etiologia dos DED não está, ainda, determinada (Macho et al., 2017). No entanto, há quem identifique estas lesões como consequência dos défices nutricionais da doença celíaca e quem os atribua à partilha de uma base genética comum com essa patologia (De Queiroz et al., 2017). Aine (1996) sugere que os DED sejam provocados por um processo imunológico induzido pelo glúten entre os 6 meses e os 7 anos de vida (Aine, 1996).

#### 3.4.1. A hipocalcémia como causa dos DED

A gliadina é uma prolamina – um grupo de péptidos altamente resistentes às enzimas gastrointestinais – que provoca alterações histológicas na mucosa do intestino

delgado do doente celíaco, levando a uma má absorção (Erriu et al., 2013). Uma das hipóteses defendidas aponta como causa dos DED a hipocalcémia (consequência da má absorção) durante o período em que a doença celíaca permanece indetetável (Majorana et al., 2010). Este facto enaltece o papel da idade em que a patologia é diagnosticada, e em que se inicia, consequentemente, a dieta isenta de glúten, no desenvolvimento dos DED, assim como no número de dentes afetados (Majorana et al., 2010). Segundo De Queiroz et al. (2015), se a hipocalcémia for a principal causa dos DED, a idade em que os doentes celíacos iniciam a dieta isenta de glúten tem de influenciar o fenótipo dos DED (De Queiroz et al., 2015).

Num estudo elaborado por Majorana et al. (2010), os DED foram relacionados com o período de exposição ao glúten em doentes celíacos, uma vez que os que apresentavam esta manifestação oral foram diagnosticados mais tarde do que os que não a possuíam; segundo estes autores, o facto de a mineralização da coroa dos dentes decíduos se iniciar 4 a 5 meses antes do nascimento e terminar 6 a 12 meses após torna possível a ligação dos DED nestes dentes ao glúten, que é introduzido normalmente na alimentação depois do 5º mês de vida (Majorana et al., 2010).

Segundo De Queiroz et al. (2017), os DED do tipo MIH são mais frequentes em doentes que iniciaram a dieta isenta de glúten mais cedo, podendo resultar do facto de, em doentes diagnosticados precocemente, a sintomatologia da doença celíaca ser mais evidente e severa, estando esta doença provavelmente relacionada com o tipo MIH, especialmente em molares (De Queiroz et al., 2017). No entanto, estes autores não consideram a má absorção de nutrientes como principal causa dos DED, uma vez que, no seu estudo, a idade em que se iniciou a dieta isenta de glúten não teve influência sobre o fenótipo destes defeitos em geral: apenas provaram a existência de uma correlação entre um tipo específico de DED (o MIH) e a idade de introdução da dieta isenta de glúten (De Queiroz et al., 2017). Trotta et al. (2013) também não encontraram nenhuma relação entre a severidade dos DED e o início da dieta isenta de glúten (Trotta et al., 2013).

Mariani et al. (1994) tinham advertido para a correlação entre a idade do diagnóstico e o número de dentes afetados pelos DED; no entanto, não notaram diferença significativa relativamente à idade do diagnóstico entre os doentes celíacos com DED e os que não manifestavam esta alteração (Mariani et al., 1994). Deste modo, estes

autores concluíram que a idade em que a doença celíaca é diagnosticada não dita a ocorrência dos DED, embora tenha influência no número de peças dentárias afetadas (Mariani et al., 1994).

Por outro lado, Avşar e Kalayci (2008) verificaram, no seu estudo, que as crianças que tinham sido diagnosticadas antes dos 2 anos de idade apresentavam uma menor percentagem de DED, comparativamente com as que foram diagnosticadas mais tarde (Avşar & Kalayci, 2008). Relativamente à adesão à dieta isenta de glúten, os dois investigadores observaram uma menor incidência dos DED nas crianças que aderiram estritamente a este regime do que nas que tiveram uma adesão parcial e nas que não cumpriram a rigor este tratamento (Avşar & Kalayci, 2008).

Segundo a teoria da hipocalcémia como causa dos DED na doença celíaca, o diagnóstico precoce pode evitar o desenvolvimento de DED noutros dentes ou limitar o grau de severidade destes defeitos nos dentes afetados (Costacurta et al., 2010). No entanto, caso se venha a confirmar a ausência de relação, de um modo geral, entre os DED e o início da dieta isenta de glúten, estes defeitos poderão estar associados à doença celíaca por meio de uma base genética comum, havendo expressão dos genes HLA associados a esta patologia durante o desenvolvimento do esmalte (De Queiroz et al., 2017).

Apesar de os DED terem sido associados a variadas doenças sistémicas, a identificação dos mecanismos responsáveis tem sido pouco investigada (Muñoz et al., 2012). Ainda não se percebeu se os DED são manifestações diretas da doença celíaca ou se resultam dos efeitos indiretos da má absorção (Macho et al., 2017). No entanto, a hipocalcémia não aparenta ser o único mecanismo responsável pelos DED nos doentes celíacos, uma vez que não há diferença entre os níveis séricos de cálcio dos doentes com DED e dos que não manifestam esta alteração dentária (Mariani et al., 1994; Avşar & Kalayci, 2008).

Além disso, o estudo de Wierink et al. (2007) refutou a hipótese da hipocalcémia como causa dos DED na doença celíaca, uma vez que os DED específicos foram observados apenas num dos indivíduos do grupo de controlo, em que quase metade dos indivíduos sofria de malabsorção (Wierink et al., 2007). Estes autores concluíram, assim, que a doença celíaca parece ser um melhor indicador dos DED do que a

malabsorção no geral (Wierink et al., 2007). O estudo de Bramanti et al. (2014) também eliminou esta hipótese, uma vez que foram observados DED específicos em doentes celíacos que não sofriam de malabsorção e que apresentavam níveis séricos de cálcio normais (Bramanti et al., 2014).

### 3.4.2. A causa genética dos DED

Outra teoria também usada para explicar a ocorrência dos DED na doença celíaca é a de que antígenos específicos do grupo HLA aumentam o risco de lesões no esmalte, atribuindo aos fatores imunogenéticos um papel etiológico (Majorana et al., 2010). Esta hipótese baseia-se no facto de os dentes decíduos que terminam a sua mineralização antes do nascimento também poderem apresentar DED (Van Gils et al., 2017). O envolvimento genético nos DED dos doentes celíacos é sustentado pela correlação entre a expressão dos DED e o haplótipo HLA DQ2 DR3 (Costacurta et al., 2010).

Nos doentes celíacos, os péptidos derivados do glúten são reconhecidos por células T, através de células apresentadoras de antígenos, induzindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias que provocam um desequilíbrio e consequentes danos no esmalte (De Queiroz et al., 2017). Quase todos os doentes celíacos possuem os genes que codificam para as proteínas HLA-DQ2.5 e/ou DQ8, que permitem o reconhecimento dos péptidos derivados do glúten pelas células T CD4<sup>+</sup>; o heterodímero HLA-DQ2.5 é codificado pelos alelos DQA1\*05 e DQB1\*02 e o HLA-DQ8 pelos alelos DQA1\*03 e DQB1\*03:02 (Selleski et al., 2018). Segundo De Queiroz et al. (2017), 90 a 95% dos doentes celíacos registam uma alteração no gene HLA-DQ2 e quase todos os outros no gene HLA-DQ8 (De Queiroz et al., 2017). Erriu et al. (2013) afirmam que o diagnóstico dos DED está relacionado com a presença ou ausência do alelo HLA-DQB1\*02, mostrando que existe uma correlação estatisticamente significativa entre as manifestações orais da doença celíaca e a expressão dos genes que codificam para os antígenos HLA (Erriu et al., 2013).

Mäki et al. (1991) defendem que os DED estão fortemente associados ao antígeno HLA-DR3, ao qual também a doença celíaca está associada: estes autores verificaram que 93,3% dos doentes celíacos com DED possuíam o alelo DR3, verificando o mesmo em 80% dos familiares destes doentes com DED e em 83,3% dos

indivíduos saudáveis (Mäki et al., 1991). Como houve uma maior frequência da presença dos alelos A1 e B8 nestes indivíduos, Mäki et al. (1991) sugeriram que a maioria dos alelos DR3 pertencem ao haplótipo A1:B8:DR3 (Mäki et al., 1991). Segundo estes autores, a sequência de aminoácidos das proteínas HLA Classe II determina a ligação de antígenos específicos e, por isso, o glúten pode ligar-se apenas a algumas moléculas HLA (Mäki et al., 1991).

Mariani et al. (1994) verificaram que 77,2% dos doentes celíacos com DED possuíam o antígeno HLA DR3 e apenas 39% dos doentes celíacos sem DED se encontravam nesta condição (Mariani et al., 1994). Estes autores sugerem, assim, que as proteínas HLA DR3 aumentam o risco de DED em doentes celíacos: o risco relativo nos indivíduos com o genótipo DR3 foi de 5,28 e nos indivíduos com o genótipo DR5,7 foi de 0,17 (Mariani et al., 1994). Assim, as proteínas HLA DR 5 e 7, que estavam presentes em apenas 9% dos doentes com DED, parecem proteger os doentes celíacos dos DED (Mariani et al., 1994). Aguirre et al. (1997) também sublinham que os DED dos doentes celíacos estão fortemente associados ao antígeno HLA-DR3, que estava presente em 53,8% dos doentes celíacos analisados, e defendem que este antígeno promove um maior risco para os DED do que o antígeno HLA DQ2 (Aguirre et al., 1997).

Por outro lado, Majorana et al. (2010) associam os antígenos HLA DQ7 e os antígenos HLA DR 52-53 aos DED; estes autores atribuem, ainda, a diferença na prevalência dos DED, em diferentes zonas geográficas, à distribuição dos antígenos HLA DR pelas populações (os HLA DR3 são os mais frequentes no norte da Europa e os HLA DR3 e DR7 os mais comuns no sul da Europa) e ao complexo processo do diagnóstico da doença celíaca (Majorana et al., 2010).

O heterodímero DQ, que é o principal marcador HLA da doença celíaca, está presente nos doentes com o genótipo DR3 e DR5,7 (Mäki et al., 1991; Mariani et al., 1994). No entanto, as moléculas HLA responsáveis pela doença celíaca e pelos DED aparentam ser diferentes: enquanto a doença celíaca parece estar associada ao heterodímero DQ, os DED parecem ter uma ligação em maior escala com os antígenos DR (Mariani et al., 1994). Segundo Mäki et al. (1991), a associação entre os DED e o heterodímero DQ ainda não foi estabelecida (Mäki et al., 1991).



Apesar de o estudo de Erriu et al. (2013) mostrar uma correlação forte entre as manifestações orais e a expressão dos genes HLA, até agora ainda não houve estudos com modelo animal que tentassem avaliar a expressão destes genes durante o desenvolvimento do esmalte, a fim de confirmar esta hipótese (Erriu et al., 2013). Mais de 200 genes são expressos no desenvolvimento dentário, pelo que é possível que outros genes envolvidos na etiologia da doença celíaca também possam ser expressos durante o desenvolvimento do esmalte (De Queiroz et al., 2017). São necessários estudos genéticos para investigar a natureza da relação entre os DED e a doença celíaca (De Queiroz et al., 2017). Além disso, a ocorrência dos DED apenas num certo número de indivíduos com o genótipo HLA DR3, leva à consideração de outros fatores na etiologia destes defeitos (Mariani et al., 1994). Esta hipótese de origem genética proposta para explicar a ocorrência dos DED na doença celíaca mostra-se, contudo, lógica e parece justificar o facto de nem todos os doentes celíacos apresentarem DED (Wierink et al., 2007; Bramanti et al., 2014).

Trynka et al. (2011) identificaram múltiplas novas variantes genéticas comuns associadas à doença celíaca (Trynka et al., 2011). Estes genes, que têm pouco efeito nas características desta doença, podem estar também envolvidos nos DED (De Queiroz et al., 2017).

### 3.4.3. Outras causas dos DED

Outra causa atribuída ao desenvolvimento dos DED nos doentes celíacos é a ocorrência de uma reação imunitária induzida pelo glúten no órgão de esmalte entre os 6 meses e os 7 anos de vida (Campisi et al., 2007).

Muñoz et al. (2012) defendem a hipótese de os anticorpos que reagem contra a gliadina nos doentes celíacos reagirem também contra as proteínas da matriz do esmalte, devido à semelhança que existe entre a sequência de aminoácidos das amelogeninas, das ameloblastinas e das gliadinas e à partilha de epítomos estruturalmente idênticos (Muñoz et al., 2012). Num estudo *in vitro*, estes autores verificaram que, em 50% das amostras de sangue de doentes celíacos avaliadas, os anticorpos IgG anti-gliadina (AGA) produzidos pelos doentes celíacos na fase ativa da doença reconhecem as proteínas da matriz do esmalte, reagindo contra elas (Muñoz et

al., 2012). Segundo estes autores, existem anticorpos que reagem cruzadamente com todas estas proteínas, participando, consequentemente, na patogénese dos DED nos indivíduos com doença celíaca que não estão em tratamento, se ocorrerem durante o desenvolvimento dentário (Muñoz et al., 2012). Esta reação imunitária, que ocorre devido à vascularização do órgão de esmalte, é favorecida em caso de inflamação e pode interferir com diversas fases da amelogenese, de acordo com o local de ligação do anticorpo às amelogeninas e às ameloblastinas (Muñoz et al., 2012).

Bramanti et al. (2014) propõem, ainda, uma outra hipótese para justificar a ocorrência dos DED na doença celíaca: as alterações histológicas intestinais e a atrofia das vilosidades típicas da doença celíaca (Bramanti et al., 2014). Estes autores compararam a prevalência dos DED específicos na forma clássica da doença celíaca e na forma potencial e verificaram que eles são significativamente mais frequentes nos doentes com a forma clássica (Bramanti et al., 2014). Além disso, os doentes celiacos com a forma potencial da doença que apresentaram DED eram os únicos deste grupo que manifestavam uma alteração histológica intestinal: níveis aumentados de linfócitos intraepiteliais (Bramanti et al., 2014). Deste modo, Bramanti et al. (2014) concluíram que os anticorpos EMA, TGA e DGP que estão presentes na forma clássica e na forma potencial da doença celíaca não são suficientes para promover a formação dos DED, sendo as alterações histológicas da mucosa intestinal e a atrofia das vilosidades importantes neste processo; no entanto, a severidade dos DED não é diretamente proporcional à severidade das lesões atróficas intestinais (Bramanti et al., 2014).

### 3.5. A importância dos DED no diagnóstico da doença celíaca

Apesar de a doença celíaca afetar principalmente o duodeno, a reação imunológica que a caracteriza ocorre em todo o trato gastrointestinal; sendo a cavidade oral a primeira parte do sistema gastrointestinal e uma zona de fácil acesso, a sua observação pode contribuir para o diagnóstico da doença celíaca através da deteção de lesões nos tecidos moles (como por exemplo, a estomatite aftosa recorrente, a língua geográfica e a queilite angular) e nos tecidos duros (como é o caso dos DED) (Campisi et al., 2007). A observação da cavidade oral em busca dos DED constitui, assim, um procedimento não-invasivo, rápido e económico que auxilia no diagnóstico da doença

celíaca, especialmente quando existem sintomas com ela relacionados na história clínica do doente (Wiernink et al., 2007; Costacurta et al., 2010; Macho et al., 2017).

Majorana et al. (2010) observaram, para além dos defeitos no esmalte, uma descoloração extrínseca, denominada mancha negra, no terço cervical dos dentes de doentes celíacos (Fig. 8) (Majorana et al., 2010). Esta descoloração em dentes hipoplásicos é sugestiva da influência do desequilíbrio sistémico na flora oral destes doentes (Bossù et al., 2007).

De Carvalho et al. (2015) verificaram, ainda, a existência de alterações químicas no esmalte dos doentes celíacos: estes autores analisaram dentes decíduos de crianças com doença celíaca e verificaram uma diminuição considerável da proporção de Cálcio para Fósforo (Ca/P), em relação ao grupo de indivíduos saudáveis (De Carvalho et al., 2015).



Figura 8 - Descoloração dentária extrínseca peculiar ao longo do terço cervical dos dentes. Adaptado de A. Majorana, E. Bardellini, A. Ravelli, A. Plebani, A. Polimeni & G. Campus (2010), “Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study”, *International Journal of Paediatric Dentistry*, vol. 20, pp. 119–124.

Os DED e outras manifestações orais da doença celíaca podem anteceder o início da mesma e servir, assim, de auxílio para o seu diagnóstico (Jajam et al., 2017). Estas alterações são consideradas fatores de risco para a doença celíaca (Bramanti et al.,

2014) e podem fornecer pistas para a identificação das formas desta patologia mais difíceis de diagnosticar (Avşar & Kalayci, 2008). Como as alterações orais e dentárias podem constituir os únicos sinais da doença celíaca, os médicos dentistas devem, em caso de suspeita, encaminhar os doentes para o médico generalista para confirmar ou descartar o diagnóstico (Van Gils et al., 2017). Para tal, deverão observar os DED com luz adequada, depois de limpar e secar bem os dentes, e averiguar se a sua distribuição é simétrica e cronológica por todos os quadrantes (Aine, 1996).

Costacurta et al. (2010) e Macho et al. (2017) defendem que, depois de serem diagnosticados, os doentes celíacos devem ser incluídos num programa de medicina dentária preventiva para motivação e educação sobre a saúde oral, para a aplicação tópica de flúor e para o selamento das zonas afetadas pelos DED, e devem ser submetidos a abordagens terapêuticas que visem o tratamento das lesões de cárie e de zonas hipoplásicas fraturadas (Costacurta et al., 2010; Macho et al., 2017). Assim, o conhecimento das manifestações orais da doença celíaca pode melhorar a qualidade de vida dos doentes, ao receberem um acompanhamento multidisciplinar que abrange não só a gastroenterologia, mas também a medicina dentária (Macho et al., 2017).

No estudo de Campisi et al. (2007), os DED e as restantes manifestações orais da doença celíaca tiveram uma prevalência semelhante nos doentes com a forma clássica e nos doentes com a forma não-clássica da doença (Campisi et al., 2007). A grande prevalência dos DED nos doentes celíacos apresenta-se como uma pista importante para o diagnóstico desta doença, especialmente das formas oligossintomática, monossintomática e assintomática, que estão em constante crescimento ao longo dos anos (Wierink et al., 2007; Avşar & Kalayci, 2008). Deste modo, a forma não-clássica e a apresentação oligossintomática da doença celíaca justificam a utilização dos DED como ferramenta complementar para o seu diagnóstico ou para a vigilância dos familiares de primeiro grau dos doentes celíacos (Muñoz et al., 2012).

A NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) considera os DED específicos uma das manifestações extra-intestinais da doença celíaca, em relação às quais existe evidência moderada a forte de associação com a doença, e recomenda, por isso, a realização de exames serológicos para o seu diagnóstico em indivíduos que manifestem estas alterações dentárias; se os

testes serológicos forem positivos, deve ser realizada biópsia a fim de confirmar o diagnóstico (Hill et al., 2005).

Desta forma, os médicos dentistas, com o apoio interdisciplinar de pediatras, gastroenterologistas e internistas, podem ser importantes no diagnóstico precoce da doença celíaca (Costacurta et al., 2010).

Apesar de haver muitos estudos que comprovam a relação entre os DED e a doença celíaca, existem outros cujos resultados não confirmam esta relação. Rasmusson e Eriksson (2001) verificaram, no seu estudo, que os DED não sistemáticos e assimétricos afetaram 50% dos doentes celíacos e 38% dos indivíduos saudáveis, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos (Rasmusson & Eriksson, 2001). Além de não associarem os DED à doença celíaca, estes autores também não os relacionam com o seu tratamento (Rasmusson & Eriksson, 2001). Procaccini et al. (2007) também não conseguiram relacionar os DED com a doença celíaca, tendo observado estas alterações em apenas 26% dos doentes celíacos e em 16% do grupo de controlo; contudo, estes autores sugerem que esta discrepância em relação a outros estudos pode resultar da área geográfica e da falta de um grupo de controlo adequado (Procaccini et al., 2007).



### **III – Conclusão**

A grande variedade de sinais e sintomas da doença celíaca, bem como a sua ausência, dificultam o diagnóstico desta doença, aumentando nos indivíduos não diagnosticados o risco de complicações, que podem ser fatais. A associação entre a doença celíaca e as manifestações orais é comprovada por muitos autores. Estas manifestações podem afetar os tecidos moles e os tecidos duros da cavidade oral, sendo as mais prevalentes as que ocorrem nos tecidos duros – as alterações do esmalte. Os DED específicos estão particularmente associados à doença celíaca e podem ser os seus únicos sinais clínicos, contribuindo para o diagnóstico precoce desta doença e evitando, assim, as suas complicações. A cavidade oral é uma zona muito acessível e constitui um meio de observação rápido, económico e não-invasivo. Por estas razões, o médico dentista desempenha um papel importante no diagnóstico da doença celíaca, podendo ser o primeiro a suspeitar desta doença nas suas consultas de rotina. Para averiguar a existência de DED, os dentes têm de ser previamente limpos e secos e devem ser observados com luz apropriada. Caso verifique que estes defeitos se distribuem simetricamente e cronologicamente pelas arcadas dentárias, o médico dentista deve encaminhar o doente para a especialidade de gastroenterologia, a fim de se realizarem os exames de diagnóstico para a doença celíaca. O médico dentista desempenha não só um papel preventivo, como também se revela essencial no tratamento dos defeitos do esmalte que afetam os doentes celíacos. Torna-se, assim, importante que o médico dentista conheça os sinais extraintestinais da doença celíaca, especialmente as manifestações orais, e que haja uma colaboração entre a medicina dentária e a gastroenterologia, de modo a proporcionar uma melhor qualidade de vida aos doentes celíacos.





#### IV – Referências Bibliográficas

- Admou, B., Essaadouni, L., Krati, K., Zaher, K., Sbihi, M., Chabaa, L., ... Alaoui-Yazidi, A. (2012). Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012, 1-9. doi:10.1155/2012/637187
- Aguirre, J. M., Rodríguez, R., Oribe, D., & Vitoria, J. C. (1997). Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod*, 84(6), 646-650. doi: 10.1016/S1079-2104(97)90367-X
- Aine, L., Maki, M., Collin, P., & Keyrilainen, O. (1990). Dental enamel defects in celiac disease. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 19(6), 241–245. doi: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00834.x
- Aine, L. (1996). Coeliac-type permanent-tooth enamel defects. *Annals of Medicine*, 28(1), 9–12. doi: 10.3109/07853899608999067
- Avşar, A., & Kalayci, A. G. (2008). The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turkish Journal of Pediatrics*, 50(1), 45–50.
- Bossù, M., Bartoli, A., Orsini, G., Luppino, E., & Polimeni, A. (2007). Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 8(1), 31–37.
- Bramanti, E., Cicciù, M., Matakana, G., Costa, S., & Magazzù, G. (2014). Clinical evaluation of specific oral manifestations in pediatric patients with ascertained versus potential coeliac disease: A cross-sectional study. *Gastroenterology Research and Practice*, 2014, 1-9. doi: 10.1155/2014/934159
- Campisi, G., Di Liberto, C., Iacono, G., Compilato, D., Di Prima, L., Calvino, F., ... Carroccio, A. (2007). Oral pathology in untreated coeliac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 26(11–12), 1529–1536. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03535.x

Cantekin, K., Arslan, D., & Delikan, E. (2015). Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(3), 606–609.

doi: 10.12669/pjms.313.6960

Cheng, J., Malahias, T., Brar, P., Minaya, M. T., & Green, P. H. R. (2010). The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(3), 191–194. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181ac9942

Ciclitira, P. J. (2001). AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology*, 120(6), 1526–1540. doi: 10.1053/gast.2001.24056

Costacurta, M., Maturo, P., Bartolino, M., & Docimo, R. (2010). Oral manifestations of coeliac disease. A clinical-statistic study. *Oral & Implantology*, 3(1), 12–19.

De Carvalho, F. K., de Queiroz, A. M., da Silva, R. A. B., Sawamura, R., Bachmann, L., da Silva, L. A. B., & Nelson-Filho, P. (2015). Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(6), 636–643.

doi: 10.1016/j.oooo.2015.02.483

De Queiroz, A., Arid, J., de Carvalho, F. K., da Silva, R. A. B., Küchler, E. C., Sawamura, R., ... Nelson-Filho, P. (2017). Assessing the proposed association between DED and gluten-free diet introduction in celiac children. *Spec Care Dentist*, 37(4), 194–198. doi: 10.1111/scd.12227

Dias, J. A. (2017). Celiac Disease: What Do We Know in 2017? *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 24(6), 275–278. doi: 10.1159/000479881

Erriu, M., Abbate, G. M., Pili, F. M. G., Novara, F., Orrù, G., Montaldo, C., ... Levrini, L. (2013). Oral Signs and HLA-DQB1\*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study. *Autoimmune Diseases*, 2013, 1–5.

doi: 10.1155/2013/389590

- Garg, N., Jain, A. K., Saha, S., & Singh, J. (2012). Essentiality of Early Diagnosis of Molar Incisor Hypomineralization in Children and Review of its Clinical Presentation, Etiology and Management. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 5(3), 190-196. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1164
- Green, P. H. R., & Jabri, B. (2003). Coeliac disease. *Lancet*, 362(9381), 383–391. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14027-5
- Gujral, N. Freeman, H. J., & Thomson, A. B. R. (2012). Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 18(42), 6036-6059. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
- Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, A., Guandalini, S., ... Seidman, E. G. (2005). Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40(1), 1–19. doi: 10.1097/00005176-200501000-00001
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., ... Zimmer, K. P. (2012). European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54(1), 136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
- Jajam, M., Bozzolo, P., & Niklander, S. (2017). Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(10), e1242–e1248. doi: 10.4317/jced.54008
- Jälevik, B., Szigyarto-Matei, A & Robertson, A. (2018). The prevalence of developmental defects of enamel , a prospective cohort study of adolescents in Western Sweden : a Barn I TAnadvarden (BITA, children in dental care) study. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 19(3), 187–195. doi: 10.1007/s40368-018-0347-7
- Klein, O. D., Duverger, O., Shaw, W., Lacruz, R. S., Joester, D., Moradian-Oldak, J., ... Simmer, J. P. (2017). Meeting report: a hard look at the state of enamel research. *International Journal of Oral Science*, 9(11), e3. doi: 10.1038/ijos.2017.40

Lacruz, R. S., Habelitz, S., Wright, J. T., & Paine, M. L. (2017). Dental Enamel Formation and Implications for Oral Health and Disease. *Physiological Reviews*, 97(3), 939–993. doi: 10.1152/physrev.00030.2016

Lahteenoja, H., Toivanen, A., Viander, M., Maki, M., Irjala, K., Raiha, I., & Syrjanen, S. (1998). Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *European Journal of Oral Sciences*, 106(5), 899–906. doi: 10.1046/j.0909-8836.1998.eos106501.x

Lionetti, E., & Catassi, C. (2011). New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *International Reviews of Immunology*, 30(4), 219–231. doi: 10.3109/08830185.2011.602443

Ludvigsson, J., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H. R., ... Ciacci, C. (2013) The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 62, 43–52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346

Macho, V. M. P., Coelho, A. S., Veloso e Silva, D. M., & de Andrade, D. J. C. (2017). Oral Manifestations in Pediatric Patients with Coeliac Disease – A Review Article. *The Open Dentistry Journal*, 11(1), 539–545. doi: 10.2174/1874210601711010539

Majorana, A. Bardellini, E., Ravelli, A., Plebani, A., Polimeni, A., & Campus, G. (2010). Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 20, 119–124. doi: 10.1111/j.1365-263X.2009.01028.x

Mäki, M., Aine, L., Lipsanen, V. & Koskimies, S. (1991). Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet*, 337(8744), 763-764. doi: 10.1016/0140-6736(91)91375-5

Margolis, H. C., Beniash, E., & Fowler, C. E. (2006). Role of Macromolecular Assembly of Enamel Matrix Proteins in Enamel Formation. *Journal of Dental Research*, 85(9), 775–793. doi: 10.1177/154405910608500902

- Mariani, P., Mazzilli, M. C., Margutti, G., Lionetti, P., Triglione, P., Petronzelli, F., ... Bonamico, M. (1994). Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatrica*, 83(12), 1272–1275. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13014.x
- Marsh, M. N. (1992). Gluten, Major Histocompatibility and the Small Intestine. A Molecular and Immunobiologic Approach to the Spectrum of Gluten Sensitivity ('Celiac Sprue'). *Gastroenterology*, 102(1), 330–354. doi: 10.1016/0016-5085(92)91819-P
- Muñoz, F., Del Río, N., Sónora, C., Tiscornia, I., Marco, A., & Hernández, A. (2012). Enamel defects associated with coeliac disease: Putative role of antibodies against gliadin in pathogenesis. *European Journal of Oral Sciences*, 120(2), 104–112. doi: 10.1111/j.1600-0722.2012.00949.x
- Nelsen, D. A. (2002). Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *American Family Physician*, 66(12), 2259–2266.
- Nieri, M., Tofani, E., Defraia, E., Giuntini, V., & Franchi, L. (2017). Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Journal of Dentistry*, 65, 1-10. doi: 10.1016/j.jdent.2017.07.001
- Nunes, G., Barosa, R., Patita, M., Fernandes, V., Gonçalves, D., & Fonseca, J. (2017). Adult Celiac Disease: The Importance of Extraintestinal Manifestations. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 24(6), 292–295. doi: 10.1159/000461593
- Oberhuber, G. (2000). Histopathology of celiac disease. *Biomed & Pharmacother*, 54(7), 368–372. doi: 10.1016/S0753-3322(01)80003-2
- Parzanese, I., Qehajaj, D., Patrìnicola, F., Aralica, M., Chiriva-Internati, M., Stifter, S., ... Grizzi, F. (2017). Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(2), 27–38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27
- Procaccini, M., Campisi, G., Bufo, P., Compilato, D., Massaccesi, C., Catassi, C. & Muzio, L. L. (2007). Lack of association between celiac disease and dental enamel

hypoplasia in a case-control study from an Italian central region, *Head & Face Medicine*, 3(25), 1–6. doi: 10.1186/1746-160X-3-25

Rashid, M., Zarkadas, M., Anca, A., & Limeback, H. (2011). Oral Manifestations of Celiac Disease: A Clinical Guide for Dentists. *J Can Dent Assoc*, 77, b39. Disponível em: <http://www.jcda.ca/article/b39>

Rasmusson, C. G., & Eriksson, M. A. (2001). Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 11(3), 179–183. doi: 10.1046/j.1365-263X.2001.00260.x

Rivera, E., Assiri, A., & Guandalini, S. (2013). Celiac disease. *Oral Diseases*, 19, 635–64. doi:10.1111/odi.12091

Rubio-Tapia, A., & Murray, J. (2010). Classification and Management of Refractory Celiac Disease. *Gut*, 59(4): 547–557. doi:10.1136/gut.2009.195131.

Selleski, N., Almeida, L. M., De Almeida, F. C., Pratesi, C. B., Nóbrega, Y. K. M., & Gandolfi, L. (2018). Prevalence of Celiac Disease Predisposing Genotypes, Including Hla-Dq2.2 Variant, in Brazilian Children. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(1), 82–85. doi: 10.1590/s0004-2803.201800000-16

Silva, T. S. D. G. E., & Furlanetto, T. W. (2010). Diagnosis of celiac disease in adults. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 56(1), 122–6. doi: 10.1590/S0104-42302010000100027

Simmer, J. P., & Hu, J. C. (2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of Dental Education*, 65(9), 896–905.

Sollid, L. M., McAdam, S. N., Molberg, O., Quarsten, H., Arentz-Hansen, H., Louka, A. S., & Lundin, K. E. (2001). Genes and environment in celiac disease. *Acta Odontol Scand*, 59(3), 183–186. doi: 10.1080/000163501750266792

Souto-Souza, D., da Consolação Soares, M. E., Rezende, V. S., de Lacerda Dantas, P. C., Galvão, E. L., & Falci, S. G. M. (2018). Association between developmental defects of enamel and celiac disease: A meta-analysis. *Archives of Oral Biology*, 87, 180–190. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.025

- Trotta, L., Biagi, F., Bianchi, P. I., Marchese, A., Vattiato, C., Balduzzi, D., ... Corazza, G. R. (2013). Dental enamel defects in adult coeliac disease: Prevalence and correlation with symptoms and age at diagnosis. *European Journal of Internal Medicine*, 24(8), 832–834. doi: 10.1016/j.ejim.2013.03.007
- Trynka, G., Hunt, K. A., Bockett, N. A., Romanos, J., Mistry, V., Szperl, A., ... van Heel, D. A. (2011). Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nature Genetics*, 43(12), 1193–1201. doi: 10.1038/ng.998.Dense
- Van Gils, T., Brand, H. S., de Boer, N. K. H., Mulder, C. J. J., & Bouma, G. (2017). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 3: Coeliac disease. *British Dental Journal*, 222(2), 126–129. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.80
- Wierink, C. D., Van Diermen, D. E., Aartman, I. H. A., & Heymans, H. S. A. (2007). Dental enamel defects in children with coeliac disease. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 17(3), 163–168. doi: 10.1111/j.1365-263X.2006.00816.x